

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DISCIPLINA FIZIOLOGIE I, DEPARTAMENTUL CLINIC 2
FACULTATEA DE MEDICINĂ



MODIFICĂRILE METABOLISMULUI OSOS ȘI COMPOZIȚIEI CORPORALE ÎN
BOALA CRONICĂ HEPATICĂ VIRALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IOANA ANCA BĂDĂRĂU

Student-doctorand:

DR. ECATERINA-CONSTANȚA BARBU

BUCUREȘTI,

2017

Dedic această teză cu dragoste soțului meu, părinților mei și surorii mele pentru sprijinul și înțelegerea de a fi mereu alături de mine în cariera mea profesională.

Mulțumiri,

Doamnei Prof. Dr. Ioana Anca Bădărău pentru susținerea deosebită în realizarea acestei teze

Doamnei Prof. Dr. Daniela Adriana Ion pentru susținerea deosebită în realizarea acestei teze

Domnului Dr. Mihai Lazăr pentru încurajarea de a alege această temă și ajutorul acordat

Colegei și prietenei mele, Dr. Cristina-Emilia Chițu, pentru implicarea în realizarea acestei

teze

Pacienților pentru acordul de a participa la realizarea acestei cercetări

Această teză a fost parțial susținută în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/159/1.5/S/137390

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE, PREZENTĂRI ȘI PREMII DIN ACTIVITATEA DOCTORALĂ.....	VI
LISTA DE ABREVIERI.....	IX
LISTA DE TABELE ȘI FIGURI.....	XI

PARTEA TEORETICĂ

INTRODUCERE.....	1
1. FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA FICATULUI.....	5
1.1. Structura și funcțiile ficatului.....	5
1.2. Mecanisme de injurie și distrucție celulară hepatică.....	7
1.3. Mecanisme de fibroză și ciroză hepatică.....	10
2. INFECȚIILE HEPATICE CU VIRUSUL HEPATITEI B ȘI CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	13
2.1. Infecția hepatică cu virusul hepatitei B.....	13
2.1.1. Virusul hepatitei B.....	13
2.1.2. Ciclul de viață al virusului hepatitei B.....	13
2.1.3. Epidemiologia hepatitei cronice cu virus B.....	15
2.1.4. Patogeneza hepatitei cronice cu virus B.....	16
2.1.5. Diagnosticul hepatitei cronice cu virus B.....	18
2.1.6. Tratamentul hepatitei cronice cu virus B.....	19
2.2. Infecția hepatică cu virusul hepatitei C.....	22
2.2.1. Virusul hepatitei C.....	22
2.2.2. Ciclul de viață al virusului hepatitei C.....	23
2.2.3. Epidemiologia hepatitei cronice cu virus C.....	24
2.2.4. Patogeneza hepatitei cronice cu virus C.....	25
2.2.5. Diagnosticul hepatitei cronice cu virus C.....	28
2.2.6. Tratamentul hepatitei cronice cu virus C.....	29
3. TULBURĂRILE METABOLISMULUI OSOS ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS B ȘI CU VIRUS C.....	31
3.1. Fiziologia metabolismului osos.....	31

3.2.	Afectarea metabolismului osos în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C...	35
3.2.1.	Date generale.....	35
3.2.2.	Fiziopatologia afectării metabolismului osos în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C.....	36
3.3.	Evaluarea modificărilor metabolismului osos.....	41
3.3.1.	Metode de detecție. Diagnosticul osteoporozei.....	41
3.3.2.	Calcularea riscului de fractură.....	43
3.3.3.	Diagnosticul osteoporozei din hepatitele cronice cu virus B și cu virus C.....	44
3.3.4.	Managementul osteoporozei din hepatitele cronice cu virus B și cu virus C	46
4.	TULBURĂRILE COMPOZIȚIEI CORPORALE ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS B ȘI CU VIRUS C.....	50
4.1.	Compoziția corporală normală. Date generale.....	50
4.2.	Modificările compoziției corporale.....	51
4.3.	Metode de evaluare a modificărilor compoziției corporale.....	57
4.4.	Afectarea compoziției corporale în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C.....	60
4.4.1.	Afectarea țesutului osos în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C.....	61
4.4.2.	Afectarea țesutului muscular în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C	61
4.4.3.	Afectarea țesutului adipos în hepatitele cronice cu virus B și cu virus C.....	62

PARTEA SPECIALĂ

5.	IPOTEZE DE CERCETARE. OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	65
5.1.	Ipoteze de cercetare.....	65
5.2.	Obiectivele cercetării.....	66
6.	METODOLOGIA CERCETĂRII. MATERIAL ȘI METODĂ.....	67
6.1.	Loturi de pacienți și loturi martor. Consimțământul informat.....	67

6.2. Criterii de includere și criterii de excludere.....	67
6.3. Fișa de evaluare a pacientului. Analize de laborator. Evaluarea DXA și BIA...	70
6.4. Calcularea riscului de fractură.....	77
6.5. Analiza statistică.....	78
6.6. Limitările studiului.....	79
7. REZULTATE.....	81
7.1. Rezultatele analizei datelor la pacienții cu hepatită cronică cu virus B.....	81
7.1.1. Caracteristicile generale ale parametrilor studiați.....	81
7.1.2. Analiza comparativă a lotului pacienților cu hepatită cronică cu virus B cu lotul martor.....	88
7.1.3. Contribuții privind identificarea factorilor de risc pentru modificările compoziției corporale în lotul pacienților cu hepatită cronică cu virus B.....	90
7.1.4. Analiza prospectivă a modificărilor compoziției corporale în lotul pacienților cu hepatită cronică cu virus B.....	102
7.1.5. Compararea metodelor DXA și BIA de evaluare a compoziției corporale.....	106
7.1.6. Analiza multiplă pentru identificarea fenotipurilor compoziției corporale și a factorilor de risc specifici.....	106
7.2. Rezultatele analizei datelor la pacienții cu hepatită cronică cu virus C.....	119
7.2.1. Caracteristicile generale ale parametrilor studiați.....	119
7.2.2. Analiza comparativă a lotului pacienților cu hepatită cronică cu virus C cu lotul martor.....	126
7.2.3. Contribuții privind identificarea factorilor de risc pentru modificările compoziției corporale în lotul pacienților cu hepatită cronică cu virus C.....	128
7.2.4. Analiza prospectivă a modificărilor compoziției corporale în lotul pacienților cu hepatită cronică cu virus C.....	140
7.2.5. Compararea metodelor DXA și BIA de evaluare a compoziției corporale.....	144

7.2.6.	Analiza multiplă pentru identificarea fenotipurilor compoziției corporale și a factorilor de risc specifici.....	145
8.	DISCUȚII.....	155
8.1.	Discuții despre evaluarea țesutului osos în loturile pacienților cu hepatită cronică cu virus B și pacienților cu hepatită cronică cu virus C.....	155
8.1.1.	Evaluarea comparativă a țesutului osos în loturile martor.....	156
8.1.2.	Factorii de risc pentru demineralizarea țesutului osos.....	157
8.1.3.	Modele de afectare a mineralizării osoase.....	162
8.1.4.	Modificările țesutului osos evaluate prospectiv.....	164
8.1.5.	Modificările țesutului osos evaluate comparativ prin DXA și BIA.....	166
8.2.	Discuții despre evaluarea țesutului slab în loturile pacienților cu hepatită cronică cu virus B și pacienților cu hepatită cronică cu virus C.....	166
8.2.1.	Evaluarea comparativă a țesutului slab cu loturile martor.....	167
8.2.2.	Factorii de risc pentru scăderea țesutului slab.....	167
8.2.3.	Modele de afectare a țesutului slab	170
8.2.4.	Modificările țesutului slab evaluate prospectiv.....	170
8.2.5.	Modificările țesutului slab evaluate comparativ prin DXA și BIA.....	172
8.3.	Discuții despre evaluarea țesutului adipos în loturile pacienților cu hepatită cronică cu virus B și pacienților cu hepatită cronică cu virus C.....	172
8.3.1.	Evaluarea comparativă a țesutului adipos cu loturile martor.....	174
8.3.2.	Factorii de risc pentru modificările țesutului adipos.....	174
8.3.3.	Modele de afectare a țesutului adipos.....	179
8.3.4.	Modificările țesutului adipos evaluate prospectiv.....	181
8.3.5.	Modificările țesutului adipos evaluate comparativ prin DXA și BIA.....	183
9.	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	184
9.1.	Concluzii.....	184
9.1.1.	Concluzii asupra modificărilor țesutului osos.....	184
9.1.2.	Concluzii asupra modificărilor țesutului slab.....	189
9.1.3.	Concluzii asupra modificărilor țesutului adipos.....	191
9.2.	Contribuții personale și perspective.....	196

BIBLIOGRAFIE.....	199
ANEXE.....	221
Anexa 1. Consimțământul informat al pacientului. Fișa de evaluare a pacientului.....	221
Anexa 2. Tabele analiza statistică în loturile studiate.....	226
Anexa 3. Modele fenotipice de afectare a compoziției corporale (exemple).....	240
Anexa 4. Reprezentarea grafică a celor mai importante corelații la pacienții cu hepatită cronică cu virus B.....	242
Anexa 5. Reprezentarea grafică a celor mai importante corelații la pacienții cu hepatită cronică cu virus C.....	245
Anexa 6. Lista cu lucrările științifice publicate, prezentări și premii din activitatea doctorală (in extenso)	248

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE, PREZENTĂRI ȘI PREMII DIN ACTIVITATEA DOCTORALĂ

Lucrări publicate în calitate de prim autor

În perioada activității doctorale am realizat în calitate de prim autor:

- 4 articole *in extenso* în reviste ISI sau indexate în baze de date internaționale (BDI);
- 3 prezentări orale la congrese naționale,
- 4 premii

4 articole in extenso:

1. **Barbu, E. C.**, Chițu-Tișu, C. E., Lazăr, M., Olariu, C. M., Olteanu, D., Bojincă, M., Abagiu, A.O., Aramă, V., Ion, D.A., Bădărău, I. A. (2016). Body Composition Changes in Patients with Chronic Hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis*, 25(3), 323-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.253.hpc.

Articol **ISI (Factor de impact 2016=1,837)** publicat în *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES*, Septembrie 2016, Volumul 25, Nr. 3. Revista este indexată în: Thomson Reuters - Science Citation Index Expanded (SciSearch®) and Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus and Medline/Pubmed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, EBSCO, DOI/Crossref and Google Scholar. ISSN print: 1841-8724; ISSN on-line: 1842-1121. <http://www.jgld.ro/wp/archive/y2016/n3/a12/>

2. **Barbu, E. C.**, Chițu-Tișu, C. E., Lazăr, M., Ion, D. A., Bădărău, I. A. (2015b). Osteodystrophy in chronic viral hepatitis C - an underdiagnosed pathology. *Journal of Internal Medicine Society*, XII(5), 55-65.

Articol **BDI** publicat în *Revista Societății Române de Medicină Internă, MEDICINA INTERNĂ* din septembrie 2015, Nr. 5. Revistă B+, acreditată CNCSIS, categoria B+, indexată BDI. ISSN 1220-5818. Revista este indexată în: Index Copernicus. <http://www.medicina-interna.ro/arhiva.php?rev=73&lang=ro>

3. **Barbu, E. C.**, Chițu-Tișu, C. E., Lazăr, M., Popescu-Vlădescu, R.Ș., Abagiu, A. O., Ion, D. A., Bădărău, I. A. (2015a). The effect of chronic viral hepatitis B and C on bone mineral density. *Ro J Infect Dis*, 18(4), 138-142.

Articol **BDI** publicat în *Revista Română de Boli Infecțioase*, 2015, Volumul XVIII, Nr. 4. Revista B+, acreditată CNCS, categoria B+, indexată BDI. ISSN: 1454-3389, e-ISSN: 2069-6051, ISSN-L: 1454-3389. Revista este indexată în: EBSCO, Scirus, getCITED, WAME. <http://rjid.com.ro/the-effect-of-chronic-viral-hepatitis-b-and-c-on-bone-mineral-density/>

4. **Barbu, E. C.**, Chițu-Tișu, C. E., Lazăr, M., Olariu, C., Bojincă, M., Ionescu, R. A., Ion, D. A., Bădărău, I. A. (2017). Hepatic osteodystrophy: a global (re)view of the problem. *Acta Clin Croat*, 56, 1-14 [ahead of print].

Articol **ISI (Factor de impact 2016/2017=0,497)** ce va fi publicat în *ACTA CLINICA CROATICA*, 2017, Volumul 56. Revista este indexată în: Science Citation Index-Expanded, Index Medicus/Medline, Scopus, Excerpta Medica/EMBASE. ISSN 0353-9466 ediția printată, ISSN 1333-9451 ediția electronică). Articolul nu a fost publicat încă pe site-ul revistei. <https://hrcak.srce.hr/acta-clinica-croatica?lang=en>

3 prezentări orale la congrese naționale:

1. OSTEODISTROFIA ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE CU VIRUS C - O PATOLOGIE SUBDIAGNOSTICATĂ - **Ecaterina-Constanța Barbu**, Cristina-Emilia Chițu-Tișu, Mihai Lazăr, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău, Congresul Național de Medicină Internă, 23-25 aprilie 2015, rezumat publicat în revista *MEDICINA INTERNĂ*, volumul XII – Rezumate/Abstracts, pagina 80. ISSN 1220-5818. <http://cnmi2015.srmi.ro/>

Cu această lucrare am obținut *PREMIUL I la secțiunea "TINERI INTERNIȘTI"* a Congresului Național de Medicină Internă 2015. <http://cnmi2015.srmi.ro/premii/>

2. IMPLICAȚII FIZIOPATOLOGICE ALE AFECTĂRII MINERALIZĂRII OSOASE ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE, **Ecaterina-Constanța Barbu**, Cristina-Emilia Chițu-Tișu, Mihai Lazăr, Ioana Anca Bădărău, Daniela Adriana Ion. Congresul Societății Române de Fiziopatologie cu participare internațională, 7-10 Mai 2015. Volum Rezumate – rezumat

publicat în “Clasic și Modern în Fiziopatologie, O abordare integrativă în educație și cercetare, Rezumatele lucrărilor”, pagina 23. ISBN 978-606-544-311-2. <http://www.srfp.ro/>

3. HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS C DETERMINĂ ALTERAREA COMPOZIȚIEI CORPORALE ȘI MINERALIZĂRII OSOASE? **Ecaterina-Constanța Barbu**, Cristina-Emilia Chițu-Tișu, Mihai Lazăr, Dalia Manolache, Cristina Olariu, Beatrice Mahler, Mihai Bojincă, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău. Congresul Național de Medicină Internă, 6-9 aprilie 2016, rezumat publicat în revista MEDICINA INTERNĂ, volumul XIII – Rezumate/Abstracts, pagina 149. ISSN 1220-5818. <http://www.srmi.ro/cnmi2016/>

4 premii

1. *Premiul I la secțiunea “TINERI INTERNIȘTI”* a Congresului Național de Medicină Internă 2015, pentru prezentarea orală: OSTEODISTROFIA ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE CU VIRUS C - O PATOLOGIE SUBDIAGNOSTICATĂ - **Ecaterina-Constanța Barbu**, Cristina-Emilia Chițu-Tișu, Mihai Lazăr, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău <http://cnmi2015.srmi.ro/premii/>

2. *Premiu de excelență* (articol ISI) în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/159/1.5/S/137390.

3. *Premiu pentru depășirea indicatorului articole publicate* în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/159/1.5/S/137390.

4. *Premiu pentru depășirea indicatorului prezentări științifice susținute* în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/159/1.5/S/137390.

LISTĂ DE ABREVIERI

AAD- medicamente antivirale cu acțiune directă	IFNpeg- interferon peghilat
Ac anti HBe- anticorpi împotriva antigenului HBe	IFNalfa- interferon alfa
ADN- acid deoxiribonucleic	IFNalfa std- interferon alfa standard
ADN VHB- acid deoxiribonucleic al virusului hepatitei B	IFNgama- interferon gama
Ag HBc- antigenul central al virusului hepatitei B	IFNpeg-alfa2a- interferon peghilat alfa2a
Ag HBe- antigenul de replicare al virusului hepatitei B	IGF1- insulin-like growth factor
Ag HBs- antigenul de suprafață al virusului hepatitei B	IL – interleukină
AFP- alfa fetoproteina	IMC- indice de masă corporală
AGV- aria de grăsime viscerală	IMSM- indexul de masă slabă la nivelul membrelor
ALB- albumina	IR- insulinorezistență
ALT- alaninaminotransferaza	SRI- substrat pentru receptorul de insulină
ANOVA- analiza varianței	kg- kilograme
ARN- acid ribonucleic	LAM- lamivudină
ARN VHC- acid ribonucleic al virusului hepatitei C	LDL- lipoproteina cu densitate joasă
AST-aspartataminotransferaza	LDLcol – LDL colesterol
BD- bilirubina directă	log- logaritm
BI- bilirubina indirectă	L- litru
BIA- bioimpedanța electrică	LSC- Least Significant Change
BIS – bioimpedanța electrică spectroscopică	LSN- limita superioară a normalului
BT- bilirubina totală	m- metru
CC- compoziția corporală	MA- masa adipoasă
CHB -hepatita cronică cu virus B	MAM- masa adipoasă a membrelor prin metoda DXA
CHC -hepatita cronică cu virus C	MAMb- masa adipoasă a membrelor prin metoda BIA
clombară- coloana lombară	MAT- masa adipoasă a trunchiului prin metoda DXA
CMO- conținutul mineral osos prin metoda DXA	MATb- masa adipoasă a trunchiului prin metoda BIA
CMOb- conținutul mineral osos prin metoda BIA	MTA-masa totală adipoasă prin metoda DXA
Ct- colesterolul total	MTAb- masa totală adipoasă prin metoda BIA
CT- computer tomografia	MEC- matrice extracelulară
DMO- densitate minerală osoasă	MM- masa musculară
DMO0- DMO de la înrolare	MMPs- metaloproteinaze matriceale
DMO48- DMO de la 48 de săptămâni	MNA- masa non-adipoasă
DMOclombară- DMO a coloanei lombare L1-L4	MS- masa slabă
DMO col min- DMO a colului femural al șoldului cel mai afectat	MSM- masa slabă a membrelor prin metoda DXA
DMO mediu șold- DMO medie a șoldurilor	MSMb- masa slabă a membrelor prin metoda BIA
DMO total min- DMO totală a șoldului cel mai afectat	MST- masa slabă a trunchiului prin metoda DXA
DMO troh min- DMO a zonei trohanteriene a șoldului cel mai afectat	MSTb- masa slabă a trunchiului prin metoda BIA
DMO Ward min- DMO a zonei Ward a șoldului cel mai afectat	MTS- masa totală slabă prin metoda DXA
DS- deviație standard	MTSb- masa totală slabă prin metoda BIA
DXA- Dual Energy X ray Absorptiometry	n- număr
ETV- entecavir	OH- osteodistrofie hepatică
Falc- fosfataza alcalină	OMS- Organizația Mondială a Sănătății
Fsa- fragmentul stimulator al apoptozei	op- osteopenie
Fbg – fibrinogen	OP- osteoporoză
FRAX- Instrumentul de calcul al riscului de fractură	OPG- osteoprotegerină
gl- grade de libertate	PA- pachete-an
G-greutate	PGC- procentul de grasime corporala prin metoda DXA
GGT- gamma glutamiltranspeptidaza	PGCb- procentul de grasime corporala prin metoda BIA
Gli- glicemia serică	PLT- plachete
Hb- hemoglobina	PPARGama- peroxisome proliferator-activated receptor y
HBx- proteina/antigenul X a VHB	PTS-proteine totale serice
HDL- lipoproteine cu densitate înaltă	PT%- activitatea de protrombină
HDL col- HDL colesterol	QCT- tomografia computerizată cantitativă
HIV- virusul imunodeficienței umane	QUS- ultrasonografia cantitativă
Î-nălțime	RAG- raport android ginoid
IGF1- factorului de creștere de tip insulinic 1	RANKL- ligandul receptorului activator al factorului nuclear kappa B
IFN- interferon	RBV- ribavirina
	RDMA- raport de distribuție a masei adipoase
	RDMA1- raportul dintre MAM/MAT

RDMA2- raportul dintre MAT/MTA
RDMA3- raportul dintre MAT/MAM inferioare
RFM- risc de fractură osteoporotică majoră la 10 ani
RFS- risc de fractură osteoporotică de șold la 10 ani
RM- rezonanță magnetică
RTS- raport talie șold
RVS- răspuns viral susținut
SDAHC- sindrom dismetabolic asociat hepatitei C
SHNA- steatohepatita non-alcoolică
SREBP1- proteina de legare a elementului de reglare a
sterolului 1
tb – total body
ttm- tratament
TDF- tenofovir
TNF- factor de necroză tumorală
TRAIL-ligandul TNF de inducere a apoptozei
UMB-unități multicentrice de bază
UI- unități internaționale
VHB- virusul hepatitei B
VHC- virusul hepatitei C
VLDL- lipoproteine cu densitate foarte joasă
VN- valori normale
WHR- waist hip ratio

LISTĂ DE TABELE ȘI FIGURI

Listă de tabele

Tabelul III.1. Factorii implicați în fiziopatologia OH din CHB sau CHC.....	37
Tabelul III.2. Clasificarea osteoporozei.....	43
Tabelul III.3. Factorii clinici de risc pentru scăderea DMO.....	44
Tabelul III.4. Abordarea individualizată a pacientului cu DMO scăzută secundară CHB sau CHC.....	46
Tabelul III.5. Managementul osteopeniei/osteoporozei secundară CHB sau CHC.....	47
Tabelul IV.1. Evaluarea și diagnosticul sarcopeniei (valori de referință).....	55
Tabelul VII.1. Caracteristicile clinice în lotul CHB.....	82
Tabelul VII.2. Caracteristicile parametrilor de boală în lotul CHB.....	83
Tabelul VII.3. Caracteristicile CC evaluată prin DXA în lotul CHB.....	87
Tabelul VII.4. Caracteristicile CC evaluată prin BIA în lotul CHB.....	88
Tabelul VII.5. Analiză comparativă a vârstei, IMC și parametrilor DXA ai țesutului osos între lotul CHB și lotul martor.....	89
Tabelul VII.6. Analiză comparativă a vârstei, IMC și parametrilor DXA ai țesutului osos între subploturile CHB și martor.....	226
Tabelul VII.7. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului osos al șoldului cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în subplotul masculin CHB.....	92
Tabelul VII.8. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului slab și adipos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în subplotul masculin CHB.....	94
Tabelul VII.9. Influența IMC asupra parametrilor CC în subplotul masculin CHB.....	96
Tabelul VII.10. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului osos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în subplotul feminin CHB.....	98
Tabelul VII.11. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului slab și adipos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în subplotul feminin CHB.....	99
Tabelul VII.12. Influența IMC asupra parametrilor CC în subplotul feminin CHB.....	101
Tabelul VII.13. Modificările CC la înrolare și la 48 de săptămâni în lotul CHB.....	103
Tabelul VII.14. Modificările CC la înrolare și la 48 de săptămâni în subploturile CHB.....	228

Tabelul VII.15. Dinamica modificărilor DXA ale țesutului osos față de LSC la 48 săptămâni în lotul CHB.....	106
Tabelul VII.16. Dinamica modificărilor DXA ale țesutului osos față de LSC la 48 săptămâni în subploturile CHB.....	230
Tabelul VII.17. Compararea metodelor DXA și BIA de evaluare a CC în subploturile CHB.....	107
Tabelul VII.18. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMOtb în subplotul masculin CHB.....	108
Tabelul VII.19. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru CMO în subplotul masculin CHB.....	109
Tabelul VII.20. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMOtotal min în subplotul masculin CHB.....	110
Tabelul VII.21. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMOcol min în subplotul masculin CHB.....	111
Tabelul VII.22. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTS în subplotul masculin CHB.....	112
Tabelul VII.23. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MST în lotul CHB.....	113
Tabelul VII.24. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTA în lotul CHB.....	114
Tabelul VII.25. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTA în subplotul feminin CHB.....	115
Tabelul VII.26. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru PGC în lotul CHB.....	115
Tabelul VII.27. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru PGC în subplotul feminin CHB.....	116
Tabelul VII.28. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MAT în lotul CHB.....	117
Tabelul VII.29. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru AGV în subplotul masculin CHB.....	118

Tabelul VII.30. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru AGV în sublotul feminin CHB.....	118
Tabelul VII.31. Caracteristicile clinice în lotul CHC.....	120
Tabelul VII.32. Caracteristicile parametrilor de boală în lotul CHC.....	120
Tabelul VII.33. Caracteristicile CC evaluată prin DXA în lotul CHC.....	122
Tabelul VII.34. Caracteristicile CC evaluată prin BIA în lotul CHC.....	125
Tabelul VII.35. Analiză comparativă a vârstei, IMC și parametrilor DXA ai țesutului osos între lotul CHC și lotul martor.....	127
Tabelul VII.36. Analiză comparativă a vârstei, IMC și parametrilor DXA ai țesutului osos între subloturile CHC și martor.....	231
Tabelul VII.37. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului osos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în sublotul masculin CHC.....	129
Tabelul VII.38. Corelațiile semnificative dintre parametrii CC și viremie în sublotul masculin CHC.....	130
Tabelul VII.39. Repartiția pacienților în funcție de viremie și terapia antivirală în sublotul masculin CHC.....	131
Tabelul VII.40. Corelațiile semnificative dintre parametrii CC și tratament în sublotul masculin CHC.....	132
Tabelul VII.41. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului slab și adipos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în sublotul masculin CHC.....	134
Tabelul VII.42. Corelațiile semnificative dintre parametrii CC și răspunsul la tratament în sublotul masculin CHC.....	135
Tabelul VII.43. Influența IMC asupra parametrilor CC în sublotul masculin CHC.....	138
Tabelul VII.44. Corelațiile semnificative dintre parametrii țesutului osos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în sublotul feminin CHC.....	233
Tabelul VII.45. Corelațiile semnificative dintre parametrii DXA ai țesutului slab și adipos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în sublotul feminin CHC.....	234
Tabelul VII.46. Corelațiile semnificative dintre parametrii BIA ai țesutului slab și adipos cu parametrii de boală, antropometrici și de stil de viață în sublotul feminin CHC.....	235
Tabelul VII.47 Influența IMC asupra parametrilor CC în sublotul feminin CHC.....	236

Tabelul VII.48. Modificările CC la înrolare și la 48 de săptămâni în lotul CHC.....	141
Tabelul VII.49. Modificările CC la înrolare și la 48 de săptămâni în subplotul masculin CHC..	237
Tabelul VII.50. Dinamica modificărilor DXA ale țesutului osos față de LSC la 48 săptămâni în lotul CHC.....	143
Tabelul VII.51. Dinamica modificărilor DXA ale țesutului osos față de LSC la 48 săptămâni în subploturile CHC.....	239
Tabelul VII.52. Compararea metodelor DXA și BIA de evaluare a CC în subploturile CHC....	144
Tabelul VII.53. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO _{tb} în subplotul feminin CHC.....	145
Tabelul VII.54. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru CMO în subplotul feminin CHC.....	146
Tabelul VII.55. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO _{clombară} în subplotul feminin CHC.....	147
Tabelul VII.56. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO _{total min} în lotul CHC.....	148
Tabelul VII.57. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO _{total min} în subplotul masculin CHC.....	148
Tabelul VII.58. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO _{col min} în subplotul feminin CHC.....	149
Tabelul VII.59. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTS în subplotul feminin CHC.....	150
Tabelul VII.60. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MST în subplotul feminin CHC.....	151
Tabelul VII.61. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTA în lotul CHC.....	152
Tabelul VII.62. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru PGC în lotul CHC.....	152
Tabelul VII.63. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MAT în lotul CHC.....	153
Tabelul VII.64. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MAT în subplotul feminin CHC.....	154

Tabelul VII.65. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru AGV în lotul CHC.....154

Listă de figuri

Figura 6.1. Designului studiului.....	68
Figura 7.1. Prevalența demineralizării osoase în lotul CHB.....	85
Figura 7.2. Prevalența sarcopeniei în lotul CHB.....	86
Figura 7.3. Prevalența lipodistrofiei și obezității în lotul CHB.....	86
Figura 7.4. Exemplu de lipodistrofie (lipohipertrofie tronculară) la un pacient cu CHB față de un martor.....	240
Figura 7.5. Corelația negativă semnificativă dintre DMOtb și durata bolii la bărbații cu CHB.....	242
Figura 7.6. Corelația negativă semnificativă dintre scorul Ttb și tratamentul cu lamivudină la bărbații cu CHB.....	242
Figura 7.7. Corelația negativă semnificativă dintre scorul DMOcol min și gradul de fibroză hepatică la bărbații cu CHB.....	242
Figura 7.8. Corelația pozitivă semnificativă dintre scorul riscul de fractură osteoporotică majoră la 10 ani (RFM) și durata tratamentului actual la bărbații cu CHB.....	242
Figura 7.9. Corelația negativă semnificativă dintre MST și răspunsul la tratament la bărbații cu CHB.....	243
Figura 7.10. Corelația pozitivă semnificativă dintre MAT și pachete-an la bărbații cu CHB.....	243
Figura 7.11. Corelația pozitivă semnificativă dintre AGV și pachete-an la bărbații cu CHB.....	243
Figura 7.12. Corelația pozitivă semnificativă dintre AGV și durata tratamentului total la bărbații cu CHB.....	243
Figura 7.13. Corelația pozitivă semnificativă dintre AGV și gradul de fibroză hepatică la bărbații cu CHB.....	244
Figura 7.14. Corelația pozitivă semnificativă dintre AGV și tratamentul cu entecavir la bărbații cu CHB.....	244
Figura 7.15. Prevalența demineralizării osoase în lotul CHC.....	124
Figura 7.16. Exemplu de demineralizare osoasă (osteoporoză) la un pacient cu CHC față de un martor.....	241
Figura 7.17. Prevalența sarcopeniei în lotul CHC.....	124
Figura 7.18. Prevalența lipodistrofiei și obezității în lotul CHC.....	125

Figura 7.19. Corelația semnificativă dintre DMOclombară și ARN VHC (categorii) la bărbații cu CHC.....	245
Figura 7.20. Corelația semnificativă dintre DMOclombară și consumul de alcool (categorii) la bărbații cu CHC.....	245
Figura 7.21. Corelația pozitivă semnificativă dintre DMOclombară și gradul de fibroză hepatică la bărbații cu CHC.....	245
Figura 7.22. Corelația semnificativă dintre scorul Tcol min și tratamentul actual la bărbații cu CHC.....	245
Figura 7.23. Corelația semnificativă dintre riscul de fractură osteoporotică majoră la 10 ani (RFM) și tratamentul actual la bărbații cu CHC.....	246
Figura 7.24. Corelația semnificativă dintre riscul de fractură osteoporotică majoră la 10 ani (RFM) și tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV, la bărbații cu CHC.....	246
Figura 7.25. Corelația semnificativă dintre MAT și fumat la bărbații cu CHC.....	246
Figura 7.26. Corelația semnificativă dintre MAT și ARN VHC (categorii) la bărbații cu CHC.....	246
Figura 7.27. Corelația semnificativă dintre MATb și răspunsul la tratament la bărbații cu CHC.....	247
Figura 7.28. Corelația semnificativă dintre AGV și ARN VHC (categorii) la bărbații cu CHC.....	247
Figura 7.29. Corelația semnificativă dintre AGV și răspunsul la tratament la bărbații cu CHC.....	247
Figura 7.30. Corelația semnificativă dintre scorul Zcol min și fumat la femeile cu CHC.....	247

INTRODUCERE

Infecțiile hepatice cronice de cauză virală - infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) și infecția cronică cu virusul hepatitei C (VHC) - reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, în ciuda progreselor medicale în diagnosticul și managementul acestor afecțiuni.

Hepatita cronică cu VHB (CHB) afectează aproximativ 240 milioane de persoane din întreaga lume, dintre care mai mult de 686000 de persoane decedează anual din cauza complicațiilor acestei boli (incluzând, ciroza și cancerul hepatic) (WHO, 2016a, GBD, 2015). Hepatita cronică cu VHC (CHC) afectează global între 130-150 milioane de persoane, dintre care aproximativ 700000 decedează în fiecare an (WHO, 2016b, Lozano et al., 2012). În România, prevalența infecției virale hepatice este de aproximativ 4,4% pentru VHB (Gheorghe et al., 2013), și de aproximativ 3,23% pentru VHC (Gheorghe et al., 2010).

În prezent, aceste două boli sunt privite ca afecțiuni sistemice cu manifestări complexe extrahepatice. O complicație extrahepatică importantă este cea a modificării compoziției corporale (CC) adică, atât afectarea țesutului osos, cât și a țesuturilor adipos și slab (țesutul moale corporal).

Afectarea țesutului osos se caracterizează prin scăderea densității minerale osoase (DMO) și reprezintă o complicație extrahepatică care a fost raportată la pacienții cu boli hepatice cronice, inclusiv CHB și CHC (Rouillard et al., 2001, Collier et al., 2002, Lopez-Larramona et al., 2013). Scăderea DMO se manifestă ca osteoporoză (OP) sau osteopenie (op) și a fost recent denumită în literatura medicală cu termenul de osteodistrofie hepatică (OH) (Marignani et al., 2004, Lopez-Larramona et al., 2013). Până în prezent, prevalența osteopeniei, și respectiv a osteoporozei, în hepatitele cronice virale a fost raportată a varia între 32% și 51%, și respectiv între 6 și 36% (Schiefke et al., 2005, Orsini et al., 2013, Abdelkader et al., 2014, Barbu et al., 2015). Secundar, riscul de fractură crește de aproximativ 2 ori la persoanele cu hepatopatii cronice (2,69 evenimente/1000 persoane-ani) (Nakchbandi, 2014, Lo Re et al., 2012). Această formă secundară de OP are mecanisme fiziopatologice complexe, dar incomplet elucidate (Lopez-Larramona et al., 2013). Foarte mulți factori par să fie implicați în apariția OH: colestaza cronică (Gasser, 2008), nivelele scăzute ale factorului de creștere de tip insulenic 1 (IGF1) (Goral et al., 2010, Gallego-Rojo et al., 1998), afectarea echilibrului dintre ligandul receptorului activator al factorului nuclear kappa B (RANKL) și osteoprotegerina (OPG) (Gaudio et al., 2005), deficitul de vitamină D (Arteh et al., 2010, Crawford et al., 2006), sedentarismul (Hay et al., 2005), scăderea indicelui de masă

corporală (IMC) (Mounach et al., 2008), alcoolismul (Kim et al., 2003), și lista de factori implicați rămâne deschisă.

Cum ficatul are un rol important în majoritatea metabolismelor și sintetizează molecule ca factorii de creștere sau diferiți hormoni, îl putem considera ca punct de plecare (prin alterarea funcției hepatice din hepatopatiile cronice, inclusiv virale) pentru recunoașterea și înțelegerea OH (Nakchbandi, 2014). În CHB și CHC, mecanismul fiziopatologic de apariție al OH pare să fie legat de răspunsul inflamator la infecția virală cu eliberare crescută de citokine proinflamatorii ce conduc la resorbție osoasă prin activarea osteoclastelor (Nakchbandi, 2014, Corazza et al., 2000). Această patologie poate conduce la morbiditate suplimentară - dureri osoase, deformări osoase, imobilizare și fracturi de fragilitate (Collier et al., 2002). Prin urmare, o evaluare a DMO ar trebui efectuată la acești pacienți, în scopul de a menține calitatea vieții, un prognostic mai bun al bolii și a scădea costurile pentru sistemele de sănătate (Thomson et al., 2003, revised 2004, Leslie et al., 2003, Lopez-Larramona et al., 2013, Marignani et al., 2004).

Dacă afectarea țesutului osos a fost mai mult abordată în studii, despre afectarea țesutului adipos și slab, datele din literatura de specialitate sunt puține. Astfel, în CHC, tulburările metabolice ce apar în cadrul bolii au fost încadrate ca sindromul dismetabolic asociat hepatitei C (SDAHC). În cadrul acestui sindrom, pacienții prezintă o constelație de factori de risc ce apar în contextul interacțiunii dintre virus, țesutul adipos și terenul genetic al pacientului: steatoză hepatică, creșterea adipozității viscerale, hipocolesterolemie reversibilă, hiperuricemie, hipertensiune arterială și insulinorezistență (IR). IR împreună cu steatoza hepatică promovează dezvoltarea diabetului zaharat tip 2, a fibrozei hepatice, pot crește riscul de carcinogenază și pot afecta obținerea supresiei virale prin terapia antivirală specifică (Lonardo et al., 2008, Zampino et al., 2013, Lonardo et al., 2014).

Cu toate acestea, efectele terapiei antivirale asupra CC (țesut osos, adipos, slab) la pacienții cu CHB și CHC au fost abordate în puține studii, iar datele sunt încă insuficiente. În plus, riscul de a dezvolta afectarea CC crește odată cu creșterea duratei de evoluție a bolii și a duratei de viață a pacienților cu CHB și CHC (secundar, eficacității noilor tipuri de terapie antivirală) (Barbu et al., 2015).

În ultimii ani în literatura medicală a existat multă preocupare științifică pentru afectarea metabolismului osos în CHB și CHC, dar această patologie rămâne frecvent nediagnosticată și prin urmare, netratată (Lopez-Larramona et al., 2013). Managementul acestui tip de osteoporoză

secundară este încă deficitar și ridică multe probleme, în special la pacienții cu ciroză hepatică și varice esofagiene, la care există riscul de ulcerăție variceală, și secundar hemoragie variceală, atunci când se administrează bisfosonații ca tratament antiresorbțiv (Collier et al., 2002). În consecință, este foarte important să evaluăm impactul CHB și CHC, dar și al tratamentului antiviral asupra CC cu scopul de a caracteriza mai bine acest tip de complicații și a le trata precoce.

Modificările CC la pacienții cu CHB și CHC sunt în prezent posibile complicații (alături de celelalte complicații binecunoscute ale CHB și CHC) ce rămân subevaluate și subdiagnosticate, din cauza lipsei de conștientizare a personalului medical despre existența lor. Riscul de a dezvolta aceste complicații va crește odată cu îmbătrânirea pacienților și, probabil că este mai ridicat în cazul celor care au fost diagnosticați cu CHB sau CHC la vârste tinere. Prezența acestui tip de complicații ridică probleme legate de diagnosticul și managementul lor, lucru care contribuie la creșterea morbidității acestor pacienți.

Teza este structurată în două părți: partea teoretică și partea specială. Partea teoretică cuprinde 4 capitole. Capitolul 1 include noțiuni despre fiziologia și fiziopatologia ficatului, de la structura normală hepatică, funcțiile ficatului până la mecanisme de injurie și distrucție hepatică. Capitolul 2 cuprinde noțiuni despre CHB și CHC, de la ciclul de viață al VHB și VHC, trecând prin epidemiologia CHB și CHC, patogeneză, până la diagnosticul și tratamentul acestora. Capitolul 3 include noțiuni despre fiziologia și fiziopatologia metabolismului osos, afectarea acestuia în CHB și CHC, metode de detecție a demineralizării osoase și managementul osteoporozei secundare CHB și CHC. Capitolul 4 cuprinde noțiuni despre CC normală, tulburările CC în CHB și CHC și metode de evaluare a CC.

În *partea specială* am realizat un studiu prospectiv observațional pe două loturi de pacienți cu CHB și cu CHC, urmăriți timp de 48 săptămâni (1 an). Această parte a tezei este sistematizată în 5 capitole. În capitolul 5 am inclus ipotezele și obiectivele cercetării; în capitolul 6 sunt descrise metodologia cercetării, materialul și metodele de cercetare (loturile CHB și CHC; loturile martor; criteriile de includere și de excludere; fișa pacientului cu analizele de laborator, evaluările DXA și BIA; calcularea riscului de fractură; analiza statistică și limitările studiului). În capitolul 7 am prezentat separat rezultatele cercetării pentru fiecare lot de studiu CHB și CHC, în următoarele subcapitole: analiza comparativă cu loturile martor, identificarea factorilor de risc pentru afectarea celor 3 tipuri de țesuturi (osos, slab și adipos), analiza prospectivă a loturilor (după 48 săptămâni) și, de asemenea, compararea și verificarea rezultatelor obținute prin metodele DXA

și BIA. În capitolul 8 am discutat aceste rezultate structurat pe cele trei tipuri de țesut prin raportarea acestora la datele din literatura medicală. Ultimul capitol, capitolul 9, l-am dedicat concluziilor, contribuțiilor personale și perspectivelor de cercetare în acest domeniu.

IPOTEZE DE CERCETARE. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Cercetarea de față își propune să completeze datele din literatura de specialitate legate de modificările CC - țesuturilor osos, slab și adipos - la pacienții cu CHB și CHC, naivi sau tratați cu terapie antivirală specifică.

Studiul modificărilor secundare ale CC (demineralizare osoasă, sarcopenie, lipodistrofie) reprezintă un subiect ce atrage la acest moment cercetătorii din domeniu din cauza lipsei de informații în această direcție, a lipsei rezultatelor comparative cu subiecții sănătoși și a rezultatelor prospective.

Datele din literatura de specialitate despre afectarea țesutului osos sunt mai multe (în comparație cu cele despre afectarea țesutului muscular sau adipos), dar majoritatea au fost efectuate la pacienții cu ciroză virală. În schimb, despre afectarea osoasă în stadii mai precoce de boală hepatică (CHB, CHC) sau despre efectele terapiei antivirale asupra metabolismului osos, datele sunt insuficiente și încă neclare. Datele despre afectarea țesutului moale (țesutul muscular – sarcopenie și a celui adipos – lipodistrofie) sunt extrem de puține sau chiar lipsesc pentru pacienții cu CHB sau CHC. De asemenea, efectele terapiei antivirale asupra țesuturilor muscular și adipos sunt departe de a fi clarificate.

Cu excepția OP/op ce prezintă criterii clare de diagnostic stabilite de experții din domeniu, pentru sarcopenie și lipodistrofie criteriile de diagnostic nu sunt încă stabilite (deși, există încercări în acest sens) și acest fapt conduce la lipsa diagnosticării și a posibilității tratării acestor complicații din CHB sau CHC. În plus, diagnosticul și managementul acestor complicații lipsesc atât în stadii precoce (hepatite virale cronice), cât și în stadii avansate (ciroza decompensată și boala hepatică în stadiu final, ce necesită transplant hepatic).

Deși CHB și CHC sunt privite în prezent ca afecțiuni multisistemice, și nu doar hepatice, afectarea CC este o complicație ce trebuie mai mult studiată în vederea diagnosticului și managementului încă din stadiul de hepatopatie incipientă, în practica zilnică a clinicianului. În plus, având în vedere că afectarea CC este diferită în funcție de cele două sexe este necesară abordarea binară a acesteia în CHB și CHC, atât la pacienții tratați, cât și la cei netrațați.

Plecând de la aceste ipoteze, **obiectivele principale** ale acestei cercetări au fost:

- 1) identificarea și caracterizarea modificărilor CC (țesutului osos, slab și adipos) în loturile de studiu cu CHB și CHC (pacienți naivi și pacienți tratați cu terapie antivirală), folosind metodele DXA și BIA;
- 2) evaluarea comparativă a modificărilor CC cu loturile martor;
- 3) identificarea factorilor de risc asociați modificărilor CC în CHB sau CHC;
- 4) evaluarea prospectivă a modificărilor CC identificate la pacienții cu CHB sau CHC (la 48 săptămâni de la înrolarea în studiu).

Obiectivele secundare au fost:

- 1) verificarea comparativă a rezultatelor metodelor DXA și BIA (BIA fiind neiradiantă, ieftină și accesibilă în practica clinică);
- 2) identificarea modelelor fenotipice de afectare a CC în CHB și CHC.

METODOLOGIA CERCETĂRII. MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un *studiu prospectiv, non-intervențional*, realizat în perioada 2014 – 2016 pe 220 pacienți infectați cu VHB sau VHC din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș”, București. Pacienții înrolați în studiu au fost împărțiți în două loturi: lotul de studiu CHB (119 pacienți) și lotul de studiu CHC (101 pacienți). Pacienții din ambele loturi au fost evaluați prin anamneză (prin chestionar aplicat conform fișei de evaluare), analize de laborator și examinare DXA și BIA. Examinările DXA și BIA au fost efectuate atât la înrolare, cât și la 48 săptămâni de la înrolarea în studiu.

Din cei 220 pacienți înrolați, *la evaluarea de la 48 săptămâni au fost reevaluați 157 pacienți* (84 pacienți cu CHB și 73 pacienți cu CHC), restul pacienților fiind pierduți/renunțând la participarea în cercetare. Designul studiului este prezentat în **figura 6.1**.

Pentru comparație, am selectat *două loturi martor de câte 60 indivizi sănătoși* ce au constituit lotul martor pentru lotul CHB și respectiv, lotul martor pentru lotul CHC. Aceștia au fost voluntari sănătoși cu parametrii similari cu ai pacienților înrolați, din punct de vedere al vârstei, sexului și parametrilor antropometrici (înălțime, greutate, IMC).

Studiul a fost efectuat cu acordul Comisiei de Etică a Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș”. Atât la înrolare, cât și la reevaluarea de la 48 săptămâni, fiecare participant la studiu a citit, a completat și și-a exprimat în scris acordul de participare la cercetare, semnând “Consimțământul informat pentru cercetare privind modificările metabolismului osos și compoziției corporale în boala cronică hepatică virală” (**Anexa 1**).

Criteriile de includere au fost următoarele: vârsta participanților la studiu peste 18 ani; semnarea consimțământului informat de către pacienți și voluntar. *Pentru lotul de studiu CHB* am inclus pacienții cu diagnosticul de CHB bazat pe: identificarea persistentă > 6 luni, a markerilor serologici (Ag HBs, ADN VHB) sau/și diagnostic histologic documentat de CHB; pentru *lotul de pacienți cu CHC* am inclus pacienții cu diagnosticul de CHC bazat pe identificarea persistentă > 6 luni, a markerilor serologici (Ac anti VHC, ARN VHC) sau/și diagnostic histologic documentat de CHC. Toate femeile incluse în studiu (loturile de studiu sau loturile martor) se aflau în perioada fertilă (am exclus femeile la menopauză deoarece este deja cunoscut că pot prezenta osteoporoză postmenopauză).

Criteriile de excludere au fost următoarele: menopauza de cauză fiziologică sau chirurgicală; hepatopatiile autoimune; ascita, edemele periferice; coinfecția HIV; endocrinopatii cunoscute (hiperparatiroidism, hipertiroidia, diabetul zaharat); boli osoase cunoscute (boala Paget a osului, osteogenesis imperfecta; diverse intervenții chirurgicale osoase, artroplastii); boli inflamatorii articulare (poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă, etc.); boli musculare (distrofia musculară, miastenia gravis, miopatii, polimiozite, etc.); deformări ale coloanei vertebrale, artroza și osteofitoza vertebrală; deficitul de vitamină D cunoscut; boala renală cronică moderată și severă (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/mp); boala cardiacă severă (insuficiența cardiacă clasa III/IV NYHA); bolile inflamatorii intestinale; boala pulmonară cronică obstructivă; neoplazii sau istoric de neoplazii; terapia cortizonică minim 5 mg/zi prednison/echivalent, cu durată > 3 luni; pacienții cu osteoporoză și tratament antiosteoporotic; medicație de tipul: estrogeni, anticonvulsivante, antipsihotice, heparină, insulină; pacienții imobilizați sau cu malnutriție severă; femeile însărcinate; examinarea cu substanță de contrast iodată/baritată cu <72 ore anterior evaluării DXA (contraindicație evaluarea DXA); persoanele purtătoare de proteze ortopedice metalice, implanturi, stenturi, tije metalice, pacemaker, etc. (contraindicație evaluările DXA și BIA); participanții care nu pot menține poziția nemișcată în timpul scanărilor; prezența leziunilor deschise, răni de orice cauză la nivelul palmelor sau plantelor (contraindicație pentru

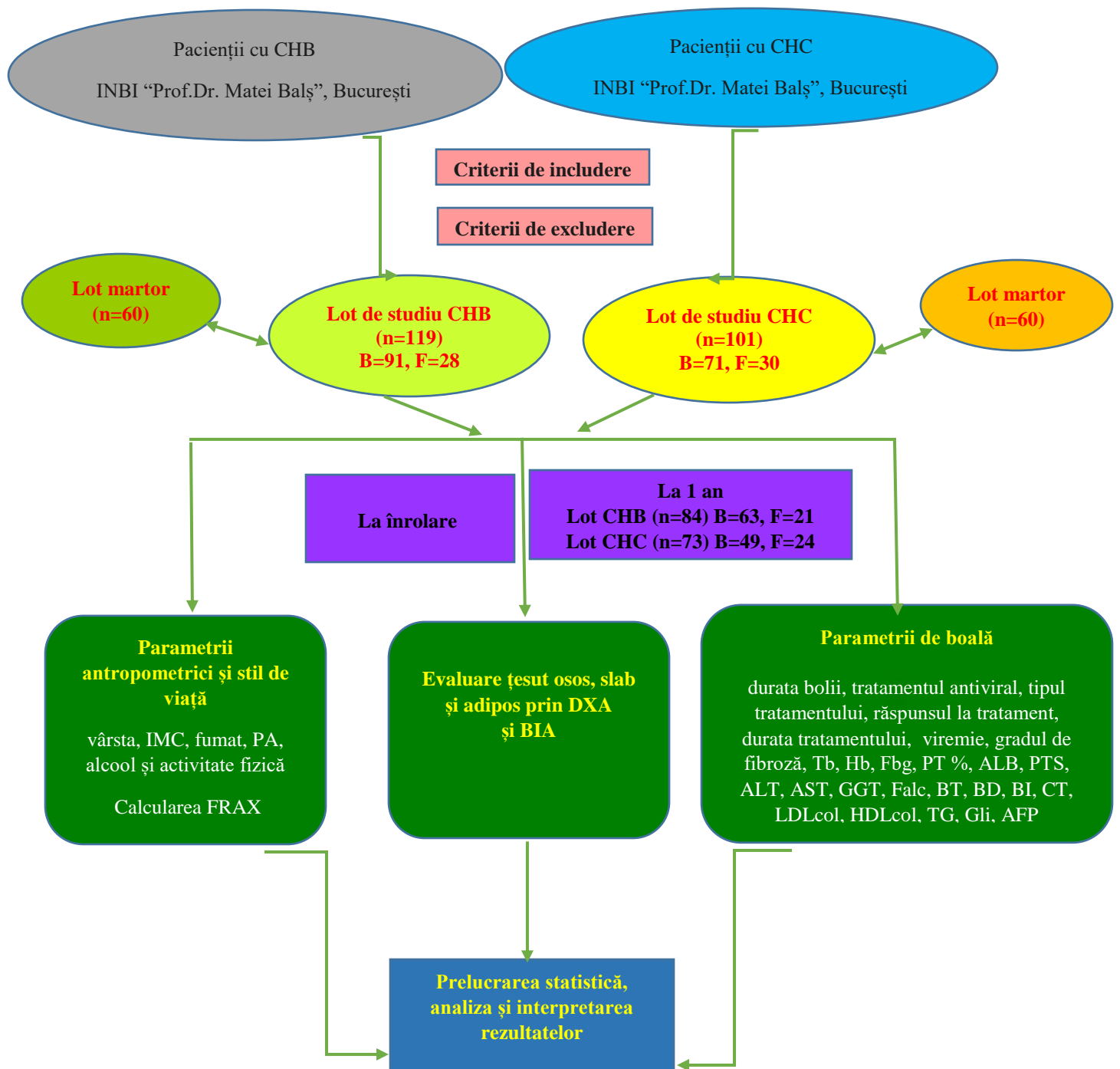


Figura 6.1. Designul studiului

efectuarea BIA); greutatea corporală > 136 kg (contraindicație evaluarea DXA; greutatea maximă ce poate fi suținută de masa aparatului pentru DXA) și înălțimea > 195 cm (înălțimea maximă ce se poate încadra între reperele mesei aparatului DXA).

Pentru fiecare pacient, am completat *fișa pacientului* (**Anexa 1**) cu următoarele câmpuri:

- 1) datele de identificare ale pacientului și datele demografice (vârstă, sex);
- 2) *datele antropometrice*: Î (exprimată în m), G (exprimată în kg) și IMC (exprimat în kg/m²). Folosind IMC (calculat ca raportul între G (kg) și I (m²)), pacienții au fost împărțiți în următoarele categorii: subponderali (IMC<18,5 kg/m²), normoponderali (IMC=18,5–24,9 kg/m²), supraponderali (IMC=25–29,9 kg/m²) sau obezi (IMC≥30 kg/m²) (WHO, 2000);
- 3) date despre *stilul de viață* (fumat, consum alcool, activitate fizică). Comportamentul față de fumat a fost împărțit în 3 categorii: niciodată fumător, fost fumător (am notat durata și numărul de pachete-an (PA)) și fumător activ (am notat durata și numărul PA). Numărul PA a fost calculat astfel: (pachete fumate/zi) x (ani ca fumător). Consumul de alcool a fost împărțit în patru categorii: ocazional, consum ușor (25-30 g/zi, <3 unități/zi), consum moderat (31-50 g/zi, 3-5 unități/zi) sau consum mare (>50 g/zi, >5 unități/zi). O unitate alcool= 8-10 g alcool = 1 pahar bere (285 ml) = o măsură de tărie (30 ml) = o măsură alcool aperitiv (60g) = un pahar de vin (120 ml). Activitatea fizică a fost împărțită în trei categorii: deloc, 30 minute/zi (mai mult de 2 zile/săptămână) sau 30 minute/zi (zilnic);
- 4) datele necesare pentru *calcularea scorului FRAX*: antecedentele de fractură parentală de șold (istoric de fractură de șold la mama sau tatăl pacientului), fractura prevalentă de șold (fractura ce a survenit spontan sau a fost cauzată de un traumatism minor);
- 5) *datele despre CHB sau CHC*: durata bolii (exprimată în ani); tipul tratamentului antiviral actual (tratament recomandat de medical curant, pe care pacienții îl urmau în timpul cercetării); . durata tratamentului antiviral actual (luni); tipul tratamentului antiviral anterior (una sau mai multe scheme de tratament cu care pacientul a fost tratat în trecutul său); durata tratamentului antiviral anterior (luni); răspunsul la tratamentul antiviral.

*Pentru CHB am identificat diferite scheme de tratament actual: IFNpeg-alfa2a, ETV, LAM, TDF sau IFNpeg-alfa2a+LAM. Pentru CHC am identificat ca tratament actual următoarele scheme: IFNpeg-alfa2a+RBV, IFNpeg-alfa2b+RBV, IFNpeg-alfa2a+RBV+Sofosbuvir sau DAA.

*Pentru CHB am utilizat 2 categorii: răspuns și non-răspuns având în vedere recomandările ghidului în vigoare (EASL, 2012). Categoria “răspuns” pentru pacienții cu CHB am definit-o prin: viremia nedetectabilă sau scăderea ADN VHB <2000 UI/ml în momentul înrolării (pentru pacienții aflați în timpul tratamentului/în perioada posttratament), precum și prin răspunsul biochimic (prezența valorilor normale ale ALT). Categoria “non-răspuns” pentru pacienții cu CHB am

definit-o prin oricare din variantele: non-răspuns primar (scăderea suboptimă a valorilor viremiei, $<1 \log_{10}$ UI/ml la 3 luni de tratament), răspuns virusologic parțial (scăderea viremiei cu $>1 \log_{10}$ UI/ml, dar viremia este detectabilă după 6 luni de tratament), răspuns virusologic “breakthrough” (creșterea viremiei $>1 \log_{10}$ UI/ml față de cea mai scăzută valoare din timpul terapiei), precum și prin lipsa răspunsului biochimic (creșterea sau persistența valorilor crescute ale ALT în timpul tratamentului sau posttratament).

*Pentru CHC am utilizat 3 categorii: răspuns, non-răspuns și recădere. Categoria “răspuns” am definit-o prin prezența răspunsului viral susținut (ARN VHC nedetectabil la 24 săptămâni postterapie antivirală specifică), categoria “non-răspuns” am definit-o prin oricare din variantele: lipsă de răspuns (scăderea insuficientă a ARN VHC, cu $<2\log_{10}$ la 12 săptămâni de terapie antivirală specifică) sau răspuns “breakthrough” (ARN VHC detectabil în cursul terapiei, după 3 luni, perioadă în care s-a obținut inițial scăderea $\geq 2\log_{10}$ sau negativarea viremiei) și “recădere” definită prin apariția ARN VHC detectabil după răspunsul viral realizat la sfârșitul terapiei antivirale.

6) *analize de laborator*: trombocite, activitatea de protrombină (PT%), fibrinogenul (Fbg), albumina serică (ALB), proteine totale serice (PTS), aspartatamino-transferaza (AST), alaninamino-transferaza (ALT), gamaglutamil-transpeptidaza (GGT), fosfataza alcalină (Falc), bilirubina totală (BT), bilirubina directă (BD), bilirubina indirectă (BI), colesterolul seric total (Ct), fracțiunile lipidice (LDLcol, HDLcol), trigliceridele (TG), glicemia à jeun (Gli), alfa fetoproteina (AFP); markerii serologici virali: pentru VHB (Ag HBs, viremia ADN VHB (UI/ml)) și pentru VHC (ARN VHC (UI/ml)). Valorile viremiei ADN VHB le-am împărțit în două categorii: viremie “ ≤ 2000 UI/ml” și viremie “ >2000 UI/ml”, iar pentru valorile ARN VHC am împărțit pacienții cu CHC în: “viremie nedetectabilă” (sub nivelul de detecție al laboratorului) și “viremie detectabilă” (restul valorilor ARN VHC);

7) *gradul de fibroză hepatică* (F0, F1, F2, F3 sau F4) a fost determinat non-invaziv prin FibroTest cuprins în testul global Fibromax, Biopredictive, Paris, Franța. Acest test este unul dintre cele mai folosite teste pentru determinarea gradului de fibroză. Interpretarea FibroTest este următoarea: F0 (fără fibroză), F1 (fibroză minimă), F2 (fibroză moderată), F3 (fibroză avansată), F4 (fibroză severă, ciroză) (Imbert-Bismut F, 2001, Morra et al., 2007, Biopredictive, n.d.).

Evaluarea DXA a presupus efectuarea evaluării țesutului osos, slab și a celui adipos. Pentru toate scanările DXA am folosit aparatul DXA, GE LUNAR DPX-NT, General Electric Company, New York, Connecticut, USA.

a) *Evaluarea DXA a țesutului osos* se bazează pe următoarele scanări: *scanarea globală (total body* - parametrii utilizați au fost: DMO_{tb}, DMO_{coloană}, CMO, scorul T_{tb} și scorul Z_{tb}); *scanarea regională a coloanei lombare L1-L4* (parametrii utilizați au fost: DMO clombară, scorul T clombară și scorul Z clombară); *scanarea regională a șoldurilor bilateral* (parametrii utilizați au fost: DMO mediu șold, scorul T mediu șold, scorul Z mediu șold) și *la nivelul regiunilor de interes specifice fiecărui șold (șold total, zona Ward, colul femural și zona trohanteriană)*. Dintre valorile parametrilor specifici fiecărui șold dr/stg s-au ales valorile șoldului cel mai afectat; iar, parametrii urmăriți au fost: DMO total min, scorul T total min, scorul Z total min (pentru șoldul cel mai afectat, evaluat global), DMO Ward min, scorul T Ward min, scorul Z Ward min (pentru regiunea de interes – triunghiul lui Ward a șoldului cel mai afectat), DMO col min, scorul T col min, scorul Z col min (pentru regiunea de interes – colul femural a șoldului cel mai afectat), DMO troh min, scorul T troh min, scorul Z troh min (pentru regiunea de interes – zona trohanteriană cea mai afectată);

*Pentru identificarea pacienților cu OP/op și stabilirea prevalenței acestora în cele două loturi studiate am folosit recomandările ghidurilor în vigoare. La femeile din cele două loturi (toate în perioada de premenopauză) și pentru bărbații cu vârstă <50 ani am identificat DMO scăzută și scorul $Z \leq -2$ (sub nivelul așteptat pentru vârstă) de la nivelul coloanei lombare, șoldului total și colului femural. Pentru bărbații cu vârste ≥ 50 ani am identificat DMO scăzută și scorurile T (osteopenia pentru scor T cuprins între -1 și -2,5; osteoporoza pentru scor $T \leq -2,5$) de la nivelul aceluiași regiuni de interes (WHO, 1994, NOF, 2008).

*Pentru monitorizarea prospectivă a modificărilor țesutului osos, organismele acreditate recomandă identificarea la evaluarea DXA a variațiilor parametrului DMO și compararea cu LSC calculat al laboratorului. LSC calculat a fost 2% (0,020 g/cm²) pentru scanarea coloanei lombare, 3% (0,030 g/cm²) pentru scanarea șoldurilor și 3,5% (0,035 g/cm²) pentru scanarea total body.

Evaluarea DXA a țesutului slab și adipos se bazează pe *evaluarea globală și regională (trunchi, membre)*.

b) *Parametrii de evaluare a țesutului slab*: masa totală slabă (MTS), masa slabă trunchi (MST), masa slabă membre (MSM, parametru secundar obținut prin însumarea valorilor

parametrilor primari: MS membru superior stg, MS membru superior dr, MS membru inferior stg și MS membru inferior dr, furnizați de aparatul DXA pentru fiecare membru), indexul de masă slabă a membrelor (IMSM, parametru secundar calculat ca raportul dintre MSM și pătratul înălțimii pacientului, exprimat în kg/m^2). IMSM este folosit în studii pentru evaluarea MM în scopul identificării pacienților cu sarcopenie (am folosit ca valori de referință $\text{IMSM} \leq 7,23 \text{ kg/m}^2$ pentru sexul masculin și, respectiv, $\leq 5,67 \text{ kg/m}^2$ pentru sexul feminin (Lee et al., 2016, Fielding et al., 2011).

c) *Parametrii de evaluare a țesutului adipos*: masa totală adipoasă (MTA), masa adipoasă trunchi (MAT), masa adipoasă membre (MAM, parametru secundar obținut prin însumarea valorilor parametrilor primari: MA membru superior stg, MA membru superior dr, MA membru inferior stg și MA membru inferior dr, furnizați de aparatul DXA pentru fiecare membru), procentul de grăsime corporală (PGC), raportul android/ginoid (RAG, raportul dintre procentul de adipozitate cu distribuție androidă și procentul de adipozitate cu distribuție ginoidă), raportul de distribuție masa adipoasă membre și masa adipoasă trunchi ($\text{RDMA1} = \text{MAM}/\text{MAT}$), raportul de distribuție masa adipoasă trunchi și masa adipoasă totală ($\text{RDMA2} = \text{MAT}/\text{MTA}$), raportul de distribuție masa adipoasă trunchi și masa adipoasă membre inferioare ($\text{RDMA3} = \text{MAT}/\text{MAM}$ inferioare). Am folosit PGC pentru identificarea obezității (valori de referință $\text{PGC} > 25 \%$ pentru sexul masculin și, respectiv, $> 32 \%$ pentru sexul feminin) (Bays et al., 2016-2017). Pentru identificarea pacienților cu lipodistrofie am folosit parametrul RDMA3 cu valori de referință $> 1,3 \pm 0,2$, valori definite în literatura medicală de către un grup de cercetători francezi care au identificat lipodistrofia pe un lot de voluntari sănătoși și la pacienții cu infecția HIV (Bonnet et al., 2005).

Evaluarea BIA a presupus efectuarea evaluării țesutului osos, a țesutului slab și adipos. Pentru toate examinările BIA am folosit aparatul BIA multifrecvență, InBody 720, Body Composition Analysis, Biospace Co.

a) *Parametru de evaluare a țesutului osos*: conținutul mineral osos (CMOb).

b) *Parametrii de evaluare a țesutului slab*: masa totală slabă (MTSb), masa slabă trunchi (MSTb), masa slabă membre (MSMb, parametru secundar obținut prin însumarea valorilor parametrilor primari: MS membru superior stg, MS membru superior dr, MS membru inferior stg și MS membru inferior dr, furnizați de aparatul BIA pentru fiecare membru).

c) *Parametrii de evaluare a țesutului adipos*: masa totală adipoasă (MTAb), masa adipoasă trunchi (MATb), masa adipoasă membre (MAMb, parametru secundar obținut prin însumarea valorilor parametrilor primari: MA membru superior stg, MA membru superior dr, MA membru inferior stg și MA membru inferior dr, furnizați de aparatul BIA pentru fiecare membru), procentul de grăsime corporală (PGCb); raportul talie șold (RTS, raport furnizat de către aparat, reprezintă raportul dintre circumferința taliei/circumferința șoldurilor); aria de grăsime viscerală (AGV, reprezintă aria de grăsime viscerală ce poate fi comparată cu cea obținută la examinarea CT; interpretarea valorilor variabilei AGV este cea oferită de producătorii aparatului: AGV normală <100 cm², AGV crescută=100-150 cm², AGV foarte crescută >150 cm²);

Calcularea riscului de fractură. Pentru pacienții cu vârstă ≥ 40 ani am evaluat riscul individual de fractură prin calcularea scorului FRAX (Kanis et al., 2009, Kanis J. A., 2007). Am folosit modelul de calcul recomandat pentru populația din România (University of Sheffield, n.d.) și am calculat probabilitatea de fractură în următorii 10 ani. După aplicarea modelului de calcul, am obținut doi parametrii secundari: *riscul de fractură osteoporotică majoră* (șold, vertebre, humerus, antebraț) în următorii 10 ani (RFM) și *riscul de fractură de șold în următorii 10 ani* (RFS).

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

I. Concluzii asupra modificărilor țesutului osos

1. **Prevalența demineralizării țesutului osos este 28,5% în lotul CHB și 32,6% în lotul CHC**, cu afectare predominantă a sexului masculin. Pentru pacienții tineri, cu vârste sub 50 ani, prevalența demineralizării osoase este mai mare (11,2% pentru CHB și 16,3% pentru CHC), comparativ cu datele raportate în literatura medicală.

2. **Șoldul prezintă cea mai mare demineralizare, urmat de coloana lombară la pacienții cu CHB sau CHC**. La bărbați, demineralizarea regiunilor osoase de interes este următoarea: zona Ward (cea mai afectată regiune), zona trohanteriană, colul femural, șoldul total, coloana lombară și total body. La femei, ordinea demineralizării este diferită: zona trohanteriană (prima zonă afectată), urmată de zona Ward, șoldul total, colul femural, coloana lombară și total body.

3. **În CHB și CHC, șoldul (inclusiv, regiunile caracteristice) și coloana lombară au demineralizarea osoasă mai accentuată (în comparație cu loturile martor).**

4. **Zona colului femural necesită monitorizare la pacienții cu CHB sau CHC**, deoarece aceasta este **zona cu demineralizarea cea mai mare, comparativ cu martorii**.

5. **Pacientele cu CHC prezintă mai multe regiuni osoase demineralizate față de cele cu CHB**. Femeile cu CHB prezintă demineralizare semnificativă față de lotul martor pentru șoldul total și zona Ward; femeile cu CHC prezintă demineralizare semnificativă pentru toate regiunile osoase de interes.

6. **Factorii care scad mineralizarea țesutului osos la pacienții cu CHB și CHC sunt multipli**: înaintarea în vârstă, scăderea IMC, fumatul, consumul de alcool, lipsa activității fizice, durata bolii, scăderea PT%, sindromul citolitic hepatic, sindromul de colestază, hipercolesterolemia cu dislipidemie, gradul de fibroză hepatică, creșterea Ag HBs (pentru CHB), tratamentul cu LAM (pentru CHB), tratamentul actual cu ETV (pentru CHB) și tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV (rezultat indirect, prin corelarea viremiei nedectabile cu demineralizarea osoasă, pentru CHC).

7. **Înaintarea în vârstă este factor de risc pentru demineralizarea colului femural și zonei Ward** (la bărbații cu CHB sau CHC), demineralizarea **țesutului osos total** (la femeile cu CHB) și pentru demineralizarea **coloanei lombare** (la femeile cu CHC).

8. **Scăderea IMC este factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total** (barbați, femei cu CHB sau CHC), **al coloanei lombare** (bărbați și femei cu CHB, femei cu CHC), **al șoldului** (bărbați cu CHB, femei cu CHC) și **zonei trohanteriene** (bărbații cu CHB).

9. **Fumatul este factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total, al șoldului și zonei trohanteriene** (la femeile cu CHB sau CHC) și pentru demineralizarea **coloanei lombare** (la femeile cu CHC).

10. **Consumul de alcool este factor de risc pentru demineralizarea osoasă totală, a coloanei lombare și șoldului** (în toate regiunile de interes) la bărbații cu CHC.

11. **Sedentarismul (lipsa activității fizice) este factor de risc pentru demineralizarea osoasă în zona trohanteriană** la bărbații cu CHC.

12. **Durata bolii este factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total** la bărbații cu CHB.

13. **Scăderea PT% este factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total** (la bărbații cu CHB) și **al șoldului** (în toate zonele specifice, la bărbații cu CHB, femeile cu CHC).

14. **Sindromul citoliză hepatică** este **factor de risc pentru demineralizarea coloanei lombare** la femeile cu CHC.

15. **Creșterea Falc** este **factor de risc pentru demineralizarea șoldului** (inclusiv, a regiunilor specifice șoldului, la bărbații cu CHB) **și a coloanei lombare** (la femeile cu CHC). **Creșterea GGT** a fost **factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total** la bărbații cu CHC.

16. **Hipercolesterolemia cu dislipidemie** (LDLcol crescut) este **factor de risc pentru demineralizarea coloanei lombare** (la bărbații cu CHB, femeile cu CHC) **și a țesutului osos total** (femeile cu CHC).

17. **Gradul de fibroză hepatică** este **factor de risc pentru demineralizarea colului femural** și a zonei Ward (la bărbații cu CHB), **a coloanei lombare** (la bărbații și femeile cu CHC) **și a țesutului osos total** (la femeile cu CHC).

18. **Creșterea Ag HBs** este **factor de risc pentru demineralizarea colului femural** și a zonei Ward la bărbații cu CHB, **urmărirea acestui marker serologic poate ajuta la identificarea pacienților** cu demineralizare semnificativă la acest nivel.

19. **Tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV** este factor de risc pentru **demineralizarea țesutului osos total, al coloanei lombare, al șoldului și a colului femural, la bărbații cu CHC** (rezultat indirect demonstrat prin corelarea viremiei nedectabile cu demineralizarea osoasă la pacienții tratați).

20. **Tratamentul antiviral cu LAM** este **factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos total** la bărbații tratați cu CHB, în comparație cu cei netratați.

21. **Tratamentul actual cu ETV** este **factor de risc pentru demineralizarea țesutului osos în zonele trohanteriană și Ward** la bărbații cu CHB.

22. **În lotul CHB, RFM este 2,2%** (la bărbați 2,2% și la femei 2,2%), iar, **RFS este 0,3%** (la bărbați 0,3% și la femei 0,2%). **În lotul CHC, RFM mediu este 2,1%** (2,1% la bărbați și 2,04% la femei), **RFS mediu este 0,3%** (la bărbați 0,4% și la femei 0,3%).

23. **Durata crescută a tratamentului antiviral actual crește RFM**, la bărbații cu CHB.

24. **Înaintarea în vârstă, scăderea albuminei serice și prezența sindromului de colestază se asociază cu creșterea RFS**, la bărbații cu CHB.

25. **Femeile cu CHB fumătoare și cu valori mari ale AFP au RFM și RFS crescute; hipercolesterolemia și dislipidemia se asociază cu creșterea RFM la acestea.**

26. Bărbații cu CHC cu **vârstă mai mare și consumatori de alcool au avut RFM și RFS crescute**; la femeile cu CHC, **fumatul se asociază cu creșterea RFM și RFS**.

27. La bărbații cu CHC, tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV se asociază cu îmbunătățirea riscurilor de fractură prin ameliorarea mineralizării osoase (fără a ajunge însă la normalizarea acesteia), prin supresia virală și stoparea efectelor directe ale VHC asupra metabolismului osos, odată cu răspunsul la terapia antivirală. **VHC per se induce demineralizare osoasă, riscurile de fractură patologică sunt mai crescute la bărbații naivi în comparație cu cei tratați**, prin afectarea nu numai a gradului de mineralizare, ci și a matricei proteice osoase.

28. Modele de afectare a țesutului osos:

1. CHB - Demineralizarea țesutului osos total apare la bărbații fumători activi, cu durata crescută a bolii, cu afectare hepatică severă (scăderea activității de protrombină, creșterea Ag HBs, creșterea gradului de fibroză hepatică) și **în lipsa tratamentului antiviral** (pacienți naivi).

2. CHB - Demineralizarea șoldului apare la bărbații cu IMC și CMOB scăzute, fibroză hepatică avansată și care au primit mai multe scheme terapeutice (în comparație cu cei tratați cu o singură schemă).

3. CHB - Demineralizarea colului femural apare la bărbații cu vârstă mai mare, Ag HBs crescut, CMOB scăzut, fibroză hepatică avansată și în lipsa tratamentului antiviral. Pacienții tratați au avut mineralizarea osoasă mai bună față de naivi, iar pacienții tratați doar cu o schemă au avut mineralizarea osoasă mai bună față de cei tratați cu ambele scheme de tratament (IFNpeg-alfa2a sau ETV). Rezultat ce susține **rolul VHB în demineralizarea colului femural**.

4. CHC - Demineralizarea țesutului osos total apare la femeile cu IMC scăzut, boală activă (ALT și Fbg crescute) și **CMOB scăzut**.

5. CHC - Demineralizarea coloanei lombare apare la femeile cu vârsta mai mare, boală activă (ALT și Fbg crescute) și **CMOB scăzut**.

6. CHC - Demineralizarea șoldului apare la pacienții cu vârsta mai mare, de sex feminin, fumatori activi, IMC scăzut, cu PT% scăzut și în lipsa tratamentului antiviral (la pacienți naivi). Acest rezultat susține **efectul direct al VHC asupra demineralizării osoase**.

7. CHC - Demineralizarea colului femural apare la femeile cu vârsta mai mare, fumătoare activ, IMC scăzut, cu boală activă (ALT și Fbg crescute) și **cu CMOB scăzut**.

29. Identificarea demineralizării osoase mai mare la pacienții naivi cu CHB sau CHC în comparație cu cei tratați susține **efectul direct al VHB/VHC asupra metabolismului osos și arată**

că mineralizarea osoasă se ameliorează consecutiv tratamentului antiviral. La pacienții tratați, mineralizarea osoasă nu se reface, comparativ cu lotul martor, din cauza efectului demineralizant al terapiei antivirale asupra masei osoase.

30. Prin urmărirea prospectivă am arătat că **la pacienții cu CHB țesutul osos total, al coloanei lombare, șoldului și al zonei trahanteriene se ameliorează prospectiv; ameliorarea semnificativă se înregistrează pentru țesutul osos total și al coloanei lombare.**

31. La pacienții cu CHB **îmbunătățirea mineralizării la nivelul coloanei lombare și țesutului osos total se datorează** faptului că majoritatea **pacienților urmăriți au fost tratați și au răspuns la tratamentul antiviral**, cu ameliorarea metabolismului osos și stoparea efectelor VHB asupra osului.

32. **Bărbații cu CHB prezintă ameliorarea semnificativă a țesutului osos total și al coloanei lombare**, explicată prin influența tratamentului antiviral. **Femeile cu CHB prezintă ameliorarea țesutului osos total.**

33. **Țesutul osos total se ameliorează semnificativ față de LSC la 48 săptămâni la aproximativ jumătate dintre pacienții cu CHB și rămâne stabil/scăzut la cealaltă jumătate.** Cel mai mult se ameliorează **mineralizarea țesutului osos lombar** (la 37% pacienți), **urmată de zona trohanteriană, șoldul total și zona Ward.** Țesutul osos al **colului femural se menține stabil la majoritatea pacienților**, iar la restul se demineralizează în comparație cu îmbunătățirea osoasă identificată pentru celelalte zone ale șoldului.

34. Urmărirea prospectivă a arătat că pacienții cu CHB tratați au un comportament diferit față de cei netratați, **trendul de ameliorare a DMO față de LSC fiind mai important la bărbații tratați.** La femei, dimensiunile loturilor fiind mici nu am putut identifica un trend al mineralizării.

35. Urmărirea prospectivă a arătat că **la pacienții cu CHC țesutul osos total, al coloanei lombare, șoldului și al zonei trahanteriene se ameliorează prospectiv**, iar ameliorare semnificativă **se înregistrează pentru țesutul osos total.** Țesutul osos din zona Ward și colului femural înregistrează ușoară scădere, dar ne semnificativă.

36. **Am arătat că această îmbunătățire a mineralizării țesutului osos total la pacienții cu CHC se datorează faptului că majoritatea pacienților urmăriți au fost tratați și au răspuns la tratamentul antiviral** cu IFNpeg-alfa2a+RBV, cu ameliorarea metabolismului osos.

37. **Țesutul osos total s-a ameliorează semnificativ față de LSC la 48 săptămâni la aproximativ jumătate dintre pacienții cu CHC și rămâne stabil/scăzut la cealaltă jumătate.**

Cel mai mult se **ameliorează mineralizarea țesutului osos lombar** (la 30,2% pacienți), urmată de zona trohanteriană, șoldul total și zona colului femural.

38. La bărbații cu CHC tratați am arătat că DMO se ameliorează semnificativ față de LSC; iar, la bărbații cu CHC netratați DMO se menține constantă pe parcursul urmării prospective la 48 săptămâni. La femei, sub rezerva subloturilor mai mici, am identificat același comportament.

39. La pacienții CHB (bărbați și femei) și la femeile cu CHC țesutul osos total evaluat prin CMO, poate fi monitorizat prin oricare din cele două metode, deoarece valorile acestuia obținute prin aceste metode se corelează pozitiv și foarte puternic (CMO fiind ușor supraestimat prin BIA).

II. Concluzii asupra modificărilor țesutului slab

1. Prevalența sarcopeniei este 23,5% în lotul CHB (19,7% dintre bărbați - 18 pacienți; 35,7% dintre femei - 10 paciente). **În lotul CHC prevalența sarcopeniei este 28,7%** (23,9% dintre bărbați - 17 pacienți; 40% dintre femei - 12 paciente). **Sarcopenia este mai accentuată la femei față de bărbați**, pentru ambele loturi CHB și CHC, ceea ce ridică nevoia identificării unor cauze suplimentare de scădere a țesutului slab în cercetări viitoare.

2. Valorile medii ale parametrilor de evaluare ai țesutului slab sunt mai mici față de lotul martor, fără diferențe semnificative între țesutul slab total, al extremităților și al trunchiului **la pacienții cu CHB** în comparație cu lotul martor.

3. La bărbații cu CHC, țesutul slab al membrelor și țesutul slab total sunt semnificativ mai mici față de bărbații sănătoși (deși, toate valorile medii ale parametrilor de evaluare ai țesutului slab sunt mai mici față de lotul martor).

4. Factorii de risc pentru dezvoltarea sarcopeniei cu CHB sau CHC sunt: vârsta tânără, scăderea IMC, consumul de alcool, lipsa activității fizice, scăderea PT%, creșterea Fbg (inflamația), creșterea LDLcol și TG, avansarea fibrozei hepatice, lipsa răspunsului la tratamentul antiviral, durata tratamentului.

5. Vârsta tânără este factor de risc pentru sarcopenia generalizată și tronculară (la femeile cu CHB și bărbații cu CHC).

6. IMC scăzut este factor de risc pentru sarcopenia generalizată și segmentară, tronculară și a membrelor (la bărbații și femeile cu CHB, cât și CHC).

7. **Sarcopenia tronculară** este mai accentuată la bărbații cu CHB care au fumat mai puțin, în comparație cu cei care au fumat mai mult.

8. La bărbații cu CHC, **consumul de alcool** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată (mai accentuată pentru consumul ușor față de consum ocazional) și a membrelor (mai accentuată pentru consum moderat față de consum ocazional).

9. **Lipsa activității fizice** (față de efectuarea activității fizice zilnic sau de 2x/săptămână) este factor de risc pentru sarcopenia generalizată (femeile cu CHB) și a membrelor (femeile cu CHB, bărbații cu CHC).

10. **Scăderea PT%** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată (bărbații cu CHB), tronculară (femeile cu CHC) și a membrelor (bărbații cu CHB, femeile cu CHC).

11. **Creșterea Fbg (statusul proinflamator)** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată (bărbații cu CHB) și a membrelor (bărbații cu CHB sau CHC).

12. **Creșterea LDLcol** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată (femeile cu CHB) și a membrelor (bărbații cu CHB). **Hipertrigliceridemia** a fost factor de risc pentru sarcopenia generalizată și a membrelor (femeile cu CHB).

13. **Gradul de fibroză hepatică mai avansat** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată, tronculară și a membrelor (femeile cu CHC), cel mai probabil prin disfuncția hepatică cu scăderea sintezei proteice, creșterea catabolismului și degradării proteice.

14. **Lipsa răspunsului la tratament** este factor de risc pentru sarcopenia generalizată și tronculară (bărbații cu CHB).

15. **Răspunsul la tratament se asociază cu sarcopenia membrelor la bărbații cu CHC responsivi la tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV**, ceea ce sugerează că țesutul slab al membrelor scade secundar acestui tratament antiviral.

16. **Durata tratamentului total** este factor de risc pentru sarcopenia tronculară la femeile cu CHC, ceea ce sugerează că sarcopenia tronculară se asociază cu tratamentul cu IFNpeg-alfa2a+RBV (majoritatea fiind tratate cu acesta).

17. Am identificat următoarele **modele de sarcopenie**:

Pacienții cu CHB:

a. Sarcopenia generalizată apare la bărbații cu IMC scăzut și hepatopatie activă (ALT și Fbg crescute).

b. Sarcopenia tronculară apare la femeile cu IMC scăzut și status proinflamator (Fbg crescut).

Pacienții cu CHC:

a. Sarcopenia generalizată apare la femeile fumătoare activ, cu ALB și Gli mai scăzute, sindrom colestatic (GGT crescut) și cu tratament antiviral (majoritatea tratate cu IFNpeg-alfa2a+RBV).

b. Sarcopenia tronculară apare la femeile fumătoare active, cu ALB și Gli mai scăzute, sindrom citolitic hepatic (ALT crescut), sindrom colestatic (GGT crescut) și cu tratamentul antiviral (majoritatea fiind tratate cu IFNpeg-alfa2a+RBV).

18. La pacienții cu CHB, modificările țesutului slab total și segmentar identificate la momentul înrolării s-au menținut stabile pe perioada urmăririi prospective la 48 săptămâni, indiferent de prezența sau absența tratamentului antiviral.

19. La pacienții cu CHB netratați am obținut o tendință spre ameliorare a parametrilor de evaluare a țesutului slab, iar la cei pacienții cu CHB tratați o tendință de scădere (deși, ne semnificativă) a țesutului slab total și al membrelor (indiferent de sexul pacientului). Terapia antivirală se asociază cu sarcopenie generalizată sau a membrelor (fără a putea identifica ce tip de terapie IFNpeg-alfa2a, ETV sau LAM).

20. La pacienții cu CHC modificările țesutului slab total și segmentar identificate la momentul înrolării s-au menținut stabile pe perioada urmăririi prospective la 48 săptămâni (indiferent de prezența sau absența tratamentului antiviral), cu excepția, țesutului slab al trunchiului la pacienții naivi la care am identificat scăderea semnificativă - sarcopenie indusă de VHC.

21. La pacienții CHC tratați am identificat o tendință de scădere a țesutului slab total (fără a fi semnificativă), indiferent de sexul pacientului, ceea ce arată că terapia antivirală (majoritatea pacienților urmăriți au fost tratați cu IFNpeg-alfa2a+RBV) se asociază cu sarcopenie generalizată.

22. Am arătat că la pacienții CHB (bărbați) și la cei cu CHC (bărbați și femei) țesutul slab total și segmentar poate fi evaluat/monitorizat prin oricare din cele două metode, deoarece valorile acestuia se corelează pozitiv și puternic/foarte puternic (deși metoda BIA subestimează țesutul slab total și supraestimează țesutul slab segmentar în comparație cu DXA).

III. Concluzii asupra modificărilor țesutului adipos

1. **Prevalența lipodistrofiei (redistribuirea țesutului adipos corporal) este 17,6% în lotul CHB** (20,9% din bărbați - 19 pacienți, 7,1% din femei - 2 paciente). **În lotul CHC prevalența lipodistrofiei este 22,8%** (30,9% din bărbați - 22 pacienți, și 3,3% din femei - 1 pacientă). Conform cu căutările noastre sunt **primele rezultate despre identificarea prevalenței lipodistrofiei la pacienții cu CHB sau CHC**, folosind o metodă obiectivă de identificare prin DXA (prin parametrul RDMA3).

2. **Prevalența obezității este 17,6% (21 pacienți) în lotul CHB** (17 bărbați - 18,6% și 4 femei - 14,3%) și **14,9% (15 pacienți) în lotul CHC** (11 bărbați - 15,5% și 4 femei - 13,3%).

3. **PGC identifică mai bine pacienții obezi în comparație cu IMC la pacienții cu CHB sau CHC. PGC identifică pacienții cu “obezitate ocultă”, pacienți neidentificați folosind IMC.**

4. **Țesutul adipos total și al membrilor este mai crescut la femei**, în comparație cu bărbații cu CHB sau CHC; iar **bărbații au prezentat țesut adipos al trunchiului mai crescut** în comparație cu femeile.

5. **Lipodistrofia apare mai mult la bărbați** în comparație cu femeile; **obezitatea apare în procente asemănătoare la bărbați și la femei**, pentru ambele loturi CHB și CHC (diferit de sarcopenie și similar cu osteopenia/osteoporoza).

6. **Țesutul adipos total, al trunchiului, extremităților și visceral este mai redus la pacienții cu CHB** în comparație cu lotul martor, deși semnificativ statistic.

7. **RDMA2 la bărbații cu CHC** este semnificativ mai mic față de bărbații sănătoși, ceea ce arată că **adipozitatea totală a fost mai mare la aceștia.**

8. **Factorii asociați modificărilor țesutului adipos în CHB sau CHC sunt** : vârsta, IMC, fumatul, creșterea Fbg (inflamația), creșterea Ct și LDLcol, creșterea Gli, citoliza hepatică și colestată, gradul de fibroză hepatică, viremia (pentru CHC), tratamentul cu ETV (pentru CHB), durata tratamentului, răspunsul la tratament.

9. **Vârsta înaintată este factor de risc pentru lipohipertrofie totale și tronculară și a membrilor, lipodistrofie (redistribuția centrală a țesutului adipos față de membre) și creșterea adipozității tronculare**, la pacienții cu CHB sau CHC. Prin creșterea RTS odată cu vârsta, pacienții cu hepatite cronice virale având predispoziție către creșterea riscului cardiovascular (în populația generală, RTS crescut predispune la creșterea riscului cardiovascular).

10. **IMC crescut se asociază cu obezitatea, lipohipertrofia tronculară și a membrelor și adipozitatea viscerală**, în loturile CHB sau CHC (indiferent de sexul pacientului).

11. **Numărul crescut de PA este factor de risc pentru dezvoltarea lipohipertrofiei totale și tronculare, a membrelor și pentru adipozitatea viscerală** (la bărbații fumători cu CHB).

12. **Fumatul activ este factor de risc pentru lipodistrofiei tronculare, scăderea adipozității viscerale și scăderea RTS la bărbații cu CHC**, în comparație cu cei foști fumători sau nefumători. Astfel, **fumatul contribuie la apariția lipodistrofiei tronculare și viscerale**.

13. **Fbg crescut este factor de risc pentru lipohipertrofia totală și tronculară** (bărbați și femei cu CHB) și **pentru adipozitatea viscerală** (bărbați cu CHB). **Inflamația sistemică și hepatică din CHB se asociază cu lipohipertrofie tronculară și viscerală** (sunt necesare studii viitoare care se clarifice mecanismele de apariție a acestora).

14. **Hipercolesterolemia cu dislipidemie (LDLcol crescut) este factor de risc pentru lipohipertrofia totală și tronculară, a membrelor, pentru adipozitatea viscerală, și pentru lipodistrofie** (redistribuiția centrală a grăsimii), la femeile cu CHB. **Hipertrigliceridemia a fost factor de risc pentru dezvoltarea adipozității viscerale**, la femeile cu CHB.

15. **Valorile crescute ale glicemiei** (deși, diabetul zaharat a fost exclus) este **factor de risc pentru lipohipertrofia totală și tronculară, a membrelor** (femeile cu CHC), **pentru adipozitatea viscerală** (bărbații și femeile cu CHC), și **pentru lipodistrofie** (redistribuiția centrală a grăsimii, la femeile cu CHC și bărbații cu CHB).

16. **Gradul de fibroză hepatică mai avansat se asociază cu lipohipertrofie totală** (bărbații și femeile cu CHC), **tronculară** (bărbații și femeile cu CHC), **lipodistrofie** (redistribuiția centrală a țesutului adipos, bărbații cu CHB, bărbații și femeile cu CHC) și **cu creșterea adipozității viscerale** (bărbații cu CHB, bărbații și femeile cu CHC). Astfel, obezitatea centrală contribuie la creșterea fibrozei hepatice la pacienții cu CHB și CHC.

17. **Sindromul citolitic hepatic și de colestază se asociază cu lipohipertrofie totală și tronculară, creșterea adipozității viscerale și lipodistrofie** (redistribuiția centrală a țesutului adipos), la pacienții cu CHC.

18. **Valorile serice crescute ale AFP se asociază cu lipohipertrofie totală și tronculară** (femei cu CHB sau CHC) și **cu creșterea adipozității viscerale** (femei cu CHC).

19. **Viremia detectabilă este factor de risc pentru dezvoltarea lipohipertrofiei totale, tronculare și adipozității viscerale** la bărbații cu CHC, în comparație cu cei cu viremia

nedetectabilă, ceea ce sugerează că **prezența și persistența VHC induc dezvoltarea acestui fenotip al țesutului adipos.**

20. **Bărbații cu CHC cu viremia nedetectabilă (90% au fost tratați) au țesutul adipos mai scăzut față de bărbații sănătoși - terapia antivirală (majoritatea fiind tratați cu IFNpeg-alfa2a+RBV) induce dezvoltarea lipodistrofiei tronculare și totale sau limitează evoluția către lipohipertrofia secundară VHC.**

21. **Tratamentul cu ETV este factor de risc pentru creșterea adipozității viscerale la bărbații cu CHB (față de cei netratați cu acest tip de tratament).**

22. **Durata tratamentului este factor de risc pentru dezvoltarea lipohipertrofiei totale și tronculare, a membrelor (bărbații cu CHB) și viscerale (bărbații cu CHB și CHC) și a lipodistrofiei (redistribuția centrală a acestuia a grăsimii, la bărbații cu CHB). Aceasta se explică prin lipsa răspunsului la tratament (cu persistența VHB și VHC) și administrarea de scheme repetate de tratament**

23. **Răspunsul la tratament este factor de risc pentru lipodistrofie (redistribuția centrală țesutului adipos) la bărbații cu CHB, ceea ce sugerează că terapia antivirală contribuie la dezvoltarea lipodistrofiei, efecte sunt induse cel mai probabil de tratamentul cu ETV.**

24. **Răspunsul la tratament este factor de risc pentru lipoatrofia tronculară, a membrelor și totală și pentru scăderea (normalizarea) adipozității viscerale la pacienții cu CHC. Terapia antivirală determină scăderi ale țesutului adipos total, segmentar și visceral.**

25. **Non-responderii prezintă lipohipertrofie tronculară, a membrelor și totală și creșterea adipozității viscerale la pacienții cu CHC. Persistența VHC și a viremiei determină creșteri ale țesutului adipos total, segmentar și visceral.**

26. Modele de afectare a țesutului adipos:

Pacienți cu CHB:

a. Lipohipertrofia generalizată apare la pacienții cu vârsta mai tânără, de sex feminin, IMC crescut, AGV crescută, în condițiile absenței terapiei antivirale (pacienți naivi, efect direct al VHB asupra țesutului adipos).

b. Lipoatrofia generalizată (sau limitarea hipertrofiei) apare la bărbați de vârstă înaintată, cu scăderea IMC, scăderea AGV, în condițiile în condițiile terapiei antivirale IFNpeg-alfa2a.

c. Lipohipertrofia generalizată este indusă de vârsta mai tânără, creșterea PGCb, creșterea AGV și la valori scăzute ale viremiei, la femei.

d. Lipohipertrofia tronculară apare la femei cu vârsta mai tânără, IMC crescut, AGV crescută și netratate (naive, efect direct al VHB).

e. Lipoatrofia tronculară apare la bărbați cu vârsta înaintată, cu IMC scăzut, AGV scăzut și în condițiile în condițiile tratamentului antiviral cu IFNpeg-alfa2a.

f. Creșterea adipozității viscerale apare la bărbații cu vârsta mai înaintată, IMC crescut, ALT crescut, TG crescute, Ag HBs scăzut, grad de fibroză hepatică crescut și în condițiile absenței terapiei antivirale (pacienți naivi, efect al VHB) sau tratament cu ETV.

g. Scăderea adipozității viscerale apare la bărbații cu vârsta mai tânără, IMC, ALT, TG scăzute, Ag HBs crescut, grad de fibroză hepatică scăzut și terapiei cu IFNpeg-alfa2a.

h. Creșterea adipozității viscerale apare la femei cu vârsta mai înaintată, IMC și AFP crescute, creșterii duratei bolii, viremie crescută și în lipsa terapiei antivirale (paciente naive).

i. Scăderea adipozității viscerale apare la femeile cu vârsta mai tânără, IMC și AFP scăzute, cu durata mai mică a bolii, viremiei scăzute și terapiei antivirale (fără identificarea tipului de tratament, din cauza lotului scăzut de pacienți).

27. Tratamentul cu **ETV crește adipozitatea totală și viscerală**, iar cel cu **IFNpeg-alfa2a scade adipozitatea subcutanată și viscerală**.

Pacienți cu CHC:

a. Lipohipertrofia totală apare în condiții de vârstă mai tânără, IMC crescut și TG scăzute. **b.**

Lipoatrofia generalizată apare în condiții de vârstă înaintată, IMC scăzut și TG crescute.

c. Lipohipertrofia totală se dezvoltă la femei, foste fumătoare, de vârsta mai tânără, cu IMC crescut și AGV crescută.

d. Lipoatrofia generalizată se dezvoltă la bărbați, fumători activi, de vârsta mai înaintată, cu IMC scăzut și AGV scăzută.

e. Lipohipertrofia tronculară apare la vârsta mai tânără, TG scăzute, IMC crescut, AGV crescută.

f. Lipoatrofia tronculară apare la vârsta mai înaintată, TG crescute, IMC scăzut, AGV scăzută.

g. Lipohipertrofia tronculară apare la femeile nefumătoare, cu AGV crescută și în lipsa tratamentului antiviral (naive, efect al VHC).

h. Lipoatrofia tronculară apare la femeile fumătoare activ, cu AGV scăzută și tratament cu IFNpeg-alfa2a+RBV.

i. Creșterea adipozității viscerale apare la vârsta mai înaintată, IMC crescut și AFP crescut. **j. Scăderea adipozității viscerale** apare la vârsta mai tânără, IMC scăzut și AFP scăzut.

28. **Pacienții cu CHB (naivi) sunt predispuși la lipohipertrofie tronculară**, deoarece **țesutul adipos troncular a crescut semnificativ după perioada de urmărire de 48 săptămâni**. Creșterile prospective ale țesutului adipos visceral nu au fost semnificative statistic.

29. **Pacienții cu CHB (naivi) urmăriți prospectiv prezintă lipohipertrofie totală**, după perioada de urmărire (efect direct al VHB pe țesutul adipos).

30. **Bărbații cu CHB tratați cu ETV dezvoltă prospectiv lipohipertrofiei tronculară** (interacțiunea dintre VHB, tratamentul cu ETV și țesutul adipos corporal).

31. **La pacienții cu CHC tratați, țesutul adipos troncular și visceral au crescut semnificativ după perioada de urmărire de 48 săptămâni**, în comparație cu momentul înrolării.

32. **Bărbații cu CHC au predispoziție către lipohipertrofie tronculară și creșterea adipozității viscerale**. Majoritatea pacienților au fost tratați anterior momentului înrolării (și-au refăcut greutatea corporală scăzută de terapia antivirală).

33. Originalitatea rezultatelor noastre constă și în faptul că la pacienții cu CHC **am identificat creșteri ale țesutului adipos subcutanat și visceral și după perioada de 6 luni (perioada de recuperare postterapie antivirală)**, majoritatea pacienților fiind tratați anterior înrolării.

34. **La pacienții CHB sau CHC (indiferent de sexul pacientului) țesutul adipos total și segmentar poate fi evaluat/monitorizat prin oricare din cele două metode**, deoarece am obținut cele mai puternice corelații între evaluările prin DXA și BIA.

IV. Contribuții personale și perspective cercetare

Rezultatele cercetării de față au arătat că la pacienții cu CHB și CHC există modificări ale CC (demineralizare osoasă, sarcopenie și lipodistrofie/lipohipertrofie/lipoatrofie). Demineralizarea osoasă și lipodistrofia/lipohipertrofia/lipoatrofia au fost mai frecvente la bărbați, iar sarcopenia la femei. Pentru fiecare entitate am identificat factori de risc multipli și am realizat modele fenotipice specifice. Urmărirea prospectivă a arătat că demineralizarea osoasă se ameliorează la pacienții care răspund la tratament; sarcopenia se menține stabilă; iar lipohipertrofia se accentuează la pacienții cu CHB (naivi sau tratați cu ETV) și la pacienții cu CHC (tratați anterior

înrolării). Oricare din cele două metode, DXA și BIA, poate fi folosită în identificarea alterării CC, mai ales pentru țesutul adipos. VHB și VHC au alterat CC, efectele acestora fiind mai frecvente și mai evidente, față de efectele terapiei antivirale. Prin rezultatele cercetării de față consider că obiectivele propuse au fost îndeplinite.

Elementele de originalitate din această cercetare sunt următoarele:

1. *Elaborarea unui chestionar aplicat pacienților (Anexa 1.)* cu întrebări despre stilul de viață (consumul de alcool, tutun, activitate fizică), despre boli sau tratamente ce pot afecta mineralizarea osoasă, precum și despre istoricul personal sau familial de fracturi osteoporotice. Întrebările chestionarului sunt simple, de aceea, acesta poate fi completat rapid. De asemenea, cu ajutorul chestionarului se pot calcula rapid și riscurile de fractură, folosind FRAX. Astfel, considerăm că acest chestionar poate fi atașat foii de observație a pacientului, fiind *un instrument util și la îndemâna medicului curant pentru identificarea demineralizării osoase la pacienții cu CHB și CHC.*
2. Identificarea modificărilor CC folosind *loturi martor specifice*, pe lângă criteriile de diagnostic recomandate de către organismele/ghidurile în vigoare.
3. *Aplicarea în premieră a indicilor - IMSM și RDMA3* - pentru identificarea alterării țesutului slab, și respectiv adipos, *la pacienții cu CHB și CHC.* Acești indici sunt utilizați în literatura de specialitate la pacienții vârstnici/cu infecția HIV pentru identificarea sarcopeniei și lipodistrofiei.
4. *Introducerea noțiunii de obezitate ocultă la pacienții cu CHB și CHC* (cu IMC normal). Identificarea a unui procent mare de pacienți cu acest tip de obezitate, folosind PGC furnizat de metoda DXA.
5. *Realizarea unui studiu prospectiv ce a analizat modificările în dinamică ale CC la pacienții cu CHB și CHC.*
6. *Aplicarea LSC pentru urmărirea prospectivă a țesutului osos la pacienții cu CHB și CHC*, drept criteriu pentru identificarea demineralizării osoase în dinamică. LSC este folosit în practica medicală curentă la pacientele cu osteoporoza postmenopauză.
7. *Aplicarea la pacienții cu CHB și CHC a modelului FRAX pentru România (în premieră)* pentru identificarea pacienților cu risc de fractură patologică.
8. *Realizarea în premieră (în România) de modele fenotipice de afectare a CC pentru pacienții CHB și CHC și identificarea factorilor de risc pentru apariția acestora.*

9. Verificarea superpozabilității rezultatelor metodelor DXA și BIA, cu scopul utilizării mai frecvente a metodei BIA (metodă mai ieftină, neconsumatoare de timp).

10. Identificarea modelelor fenotipice cauzate de terapia antivirală din CHB și CHC.

În concluzie, cercetarea noastră oferă noi perspective asupra modificărilor CC în hepatitele virale cronice și furnizează noi idei de cercetare cu abordare multidisciplinară pentru confirmarea rezultatelor noastre. De asemenea, prin efectuarea de studii prospective pe loturi mari de pacienți și pe perioade extinse de urmărire, atât la pacienții naivi, cât și la pacienții tratați cu terapie antivirală, se poate crește fezabilitatea rezultatelor și se pot clarifica mecanismele fiziopatologice de apariție a acestor modificări de CC.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abdelkader, A. H., Hegazy, I. M., et al. (2014). Osteoporosis in chronic hepatitis C. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*, 4, 126-135.
2. Arteh, J., Narra, S., et al. (2010). Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 55, 2624-2628.
3. Barbu, E. C., Chițu-Tișu C.E., et al. (2015). The effect of chronic viral hepatitis B and C on bone mineral density. *Ro J Infect Dis*, 18(4), 138.
4. Bays, H., Seger, J., et al. (2016-2017). Obesity Algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians. 2016-2017. [Accessed August 24, 2017] [Online]. Available: www.obesityalgorithm.org
5. Biopredictive. (n.d.). How should you interpret the results of BioPredictive tests? [Online]. Available: <https://www.biopredictive.com/services/test-interpretation/BP-ResultSheetGuide-v3.0-EN.pdf> [Accessed 8 August 2017].
6. Bonnet, E., Delpierre, C., et al. (2005). Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: proposal of reference values for defining lipodystrophy. *J Clin Densitom*. 8(3), 287-92.
7. Collier, J. D., Ninkovic, M., et al. (2002). Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*, 50, i1-9.
8. Corazza, G. R., Trevisani, F., et al. (2000). Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci*, 45(7), 1392-9.
9. Crawford, B. A., Labio, E. D., et al. (2006). Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*, 3, 689-99.
10. EASL (2012). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 57(1), 167-185.
11. Fielding, R. A., Vellas, B., et al. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 12(4), 249-56.
12. Gallego-Rojo, F. J., Gonzalez-Calvin, J. L., et al. (1998). Bone mineral density, serum insulin-like growth factor 1 and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*, 28, 695-699.
13. Gasser, R. W. (2008). Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review. *Wien Med Wochenschr*, 158, 553-557.

14. Gaudio, A., Lasco, A., et al. (2005). Hepatic osteodystrophy: does the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand system play a role? *J Endocrinol Invest.*, 28(8), 677-82.
15. GBD (2015). Global, regional, and national age sex specific all cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the GBD Study 2013. *Lancet*, 385(9963), 117-171.
16. Gheorghe, L., Csiki, I. E., et al. (2013). The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(1), 56-64.
17. Gheorghe, L., Csiki, I. E., et al. (2010). The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006 - 2008. *J Gastrointestin Liver Dis*, 19(4), 373-9.
18. Goral, V., Simsek, M., et al. (2010). Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.*, 16, 1639-1643.
19. Hay, J. E. Guichelaar, M. M. (2005). Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis*, 9(4), 747-66, viii.
20. Imbert-Bismut F, R. V., Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, Multivirc Group (2001). Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 357, 1069–107.
21. Kanis J. A. (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. University of Sheffield, UK.
22. Kanis, J. A., Oden, A., et al. (2009). FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*, 44(5), 734-43.
23. Kim, M. J., Shim, M. S., et al. (2003). Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.*, 18, 174-80.
24. Lee, D., Shook, R. P., et al. (2016). Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. *Future Sci OA*. 2(3).
25. Leslie, W. D., Bernstein, C. N., et al. (2003). AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*, 125, 941-966.
26. Lo Re, V., Volk, J., et al. (2012). Risk of Hip Fracture Associated with Hepatitis C Virus Infection and Hepatitis C/HIV Coinfection. *Hepatology*, 56(5), 1688-98.
27. Lonardo, A., Adinolfi, L. E., et al. (2014). Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*, 20(23), 7089-103.
28. Lonardo, A., Loria, P., et al. (2008). Dysmetabolic changes associated with HCV: a distinct syndrome? *Intern Emerg Med*, 3(2), 99-108.
29. Lopez-Larramona, G., Lucendo, A. J., et al. (2013). Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepat*, 3, 300-307.
30. Lozano, R., Naghavi, M., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the GBD Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2095-2128.
31. Marignani, M., Angeletti, S., et al. (2004). Bad to the bone: the effects of liver diseases on bone. *Minerva Med.*, 95, 489-505.
32. Morra, R., Munteanu, M., et al. (2007). FibroMAX: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn*. 7(5), 481-90.
33. Mounach, A., Ouzzif, Z., et al. (2008). Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab*, 26(4), 379-84.
34. Nakchbandi, I. A. (2014). Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*, 20, 9427-9438.
35. NOF (2008). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC.
36. Orsini, L. G. S., Pinheiro, M. M., et al. (2013). Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLOS One*, 8, e81652.
37. Rouillard, S. Lane, N. E. (2001). Hepatic osteodystrophy. *Hepatology*, 33, 301-7.

- 38.Schiefke, I., Fach, A., et al. (2005). Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol*, 11, 1843-1847.
- 39.Thomson, A., Siminoski, K., et al. (2003, revised 2004). WGO Practice Guideline. Osteoporosis and gastrointestinal diseases.
- 40.University of Sheffield, U. K. (n.d.). FRAX Instrumentul de calcul al riscului de fractură. Calculator de risc [Online]. Available: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=41> [Accessed 9 August 2017].
- 41.WHO (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 843, 1-129.
- 42.WHO. (2000). Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report Series No. 894 [Online]. Available: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ [Accessed 16 April 2017].
- 43.WHO. (2016a). Hepatitis B Fact sheet, Updated [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [Accessed 15 November 2015].
- 44.WHO. (2016b). Hepatitis C Fact sheet, Updated [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [Accessed 20 October 2016].
- 45.Zampino, R., Coppola, N., et al. (2013). Abdominal fat interacts with PNPLA3 I148M, but not with the APOC3 variant in the pathogenesis of liver steatosis in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 20(8), 517-23.