

Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Gastroenterology*. Elsevier. 2021, vol. 161, nr. 5, pp. 1657-1669. ISSN 0016-5085.

24. LI, G. et al. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins. 2022, vol. 135, nr. 5, pp. 532-546. ISSN 25425641.

25. KJAERGAARD, M. et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. In: *Journal of hepatology*. J Hepatol, 2023, vol. 79, nr. 2, pp. 277-286. ISSN 1600-0641.

26. SRIVASTAVA, A. et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *Journal of Hepatology*. Elsevier. 2019, vol. 71, nr. 2, pp. 371-378. ISSN 0168-8278.

27. BORSIER, J. et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. In: *Journal of Hepatology*. Elsevier. 2019, vol. 71, nr. 2, pp. 389-396. ISSN 0168-8278.

**Autor corespondent:** Numele, prenumele; Darii Felicia, Poziția, instituția; studentă-doctorandă, asistent universitar, Catedra de Biochimie și Biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”. tel.: \_069434463, e-mail: felicia.darii@usmf.md

CZU: 613.24:616-056.52

## IMPACTUL DIETEI ASUPRA SINDROMULUI METABOLIC

**Șveț Mihail**, student, anul VI, grupa M1802, USMF „Nicolae Testemițanu”; **Protopop Svetlana**, Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

### Rezumat.

**Introducere.** Epidemia globală de obezitate este o problemă urgentă de sănătate, peste 1,9 miliarde de adulți fiind clasificați ca fiind supraponderali. Impactul obezității asupra sănătății, în special prin creșterea rezistenței la insulină, evidențiază relația complexă dintre metabolismul țesutului adipos și sindromul metabolic. **Scopul studiului** este evaluarea impactului dietei asupra sensibilității la insulină și propunerea de strategii pentru managementul obezității și sindromului metabolic. **Materiale și metode.** Lucrarea reprezintă o sinteză a literaturii publicate în perioada 2014-2024 în bazele de date PubMed și Google Scholar. Pentru lucrare au fost selectate 28 de articole relevante la tema abordată. **Rezultate.** Țesutul adipos visceral prezintă un risc mai mare de rezistență la insulină și de tulburări metabolice în comparație cu țesutul adipos subcutanat. Lipidele biologic active, cum ar fi acil-CoA cu lanț lung, diacilglicerolii, ceramidele, joacă un rol crucial în rezistența la insulină prin inhibarea căilor de semnalizare

a insulinei. Cantitatea și calitatea alimentelor din diferite tipuri de diete modifică semnificativ evoluția sindromului metabolic. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 se arată promițătoare în ceea ce privește îmbunătățirea sensibilității la insulină. Fibrele alimentare din cereale integrale și legume, împreună cu carbohidrații complecși, prezintă beneficii potențiale în reducerea rezistenței la insulină. Dieta mediteraneană, bogată în legume, cereale integrale și pește, este asociată cu un IMC mai mic și o sensibilitate crescută la insulină. **Concluzii:** Regimul alimentar poate influența substanțial nivelul de lipide biologic active, care au impact major asupra sensibilității la insulină și, implicit, asupra dezvoltării sindromului metabolic.

**Cuvinte-cheie:** sindrom metabolic, obezitate, lipide biologic active, dietă.

**Summary. THE IMPACT OF DIET ON THE METABOLIC SYNDROME. Introduction.** The global obesity epidemic is an urgent health problem, with over 1.9 billion adults classified as overweight. The impact of obesity on health, particularly through increased insulin resistance, highlights the complex relationship between adipose tissue metabolism and metabolic syndrome. **The aim of the study** is to assess the impact of diet on insulin sensitivity and propose strategies for the management of obesity and metabolic syndrome. **Materials and methods.** The paper represents a synthesis of literature published between 2014-2024 in PubMed and Google Scholar databases. 28 articles relevant to the topic were selected for this paper. **Results.** The visceral adipose tissue presents a higher risk of insulin resistance and metabolic disorders compared to subcutaneous adipose tissue. Biologically active lipids such as long-chain acyl-CoA, diacylglycerols, ceramides play a crucial role in insulin resistance by inhibiting insulin signaling pathways. The quantity and quality of food in different types of diets significantly alters the course of metabolic syndrome. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids shows promise in improving insulin sensitivity. Dietary fibre from whole grains and vegetables, together with complex carbohydrates, has potential benefits in reducing insulin resistance. The Mediterranean diet, rich in vegetables, whole grains and fish, is associated with lower BMI and increased insulin sensitivity. **Conclusions:** Diet can substantially influence the level of biologically active lipids, which have a major impact on insulin sensitivity and thus on the development of metabolic syndrome. **Keywords:** metabolic syndrome, obesity, biologically active lipids, diet.

### Резюме.

**ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ НА МЕТАБО-ЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. Введение.** Глобальная эпидемия ожирения является актуальной проблемой здравоохранения, поскольку более 1,9 миллиарда взрослых классифицируются как люди с избыточным весом. Влияние ожирения на здоровье, в частности,

через повышение инсулинорезистентности, подчеркивает сложную взаимосвязь между метаболизмом жировой ткани и метаболическим синдромом. **Цель исследования** – оценить влияние диеты на чувствительность к инсулину и предложить стратегии лечения ожирения и метаболического синдрома. **Материалы и методы.** Работа представляет собой обобщение литературы, опубликованной в период 2014-2024 гг. в базах данных PubMed и Google Scholar. Для работы были отобраны 28 статей, имеющих отношение к теме. **Результаты.** Висцеральная жировая ткань подвержена более высокому риску развития инсулинорезистентности и метаболических нарушений по сравнению с подкожной жировой тканью. Биологически активные липиды, такие как длинноцепочечные ацил-КоА, диацилглицериды, церамиды, играют решающую роль в развитии инсулинорезистентности, ингибируя сигнальные пути инсулина. Количество и качество пищи в различных типах диет значительно изменяет течение метаболического синдрома. Прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот способствует улучшению чувствительности к инсулину. Пищевая клетчатка из цельного зерна и овощей в сочетании со сложными углеводами потенциально способствуют снижению инсулинорезистентности. Средиземноморская диета, богатая овощами, цельным зерном и рыбой, ассоциируется с более низким ИМТ и повышенной чувствительностью к инсулину. **Выводы:** Диета может существенно влиять на уровень биологически активных липидов, которые оказывают выраженное влияние на чувствительность к инсулину и, следовательно, на развитие метаболического синдрома. **Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, биологически активные липиды, диета.

### Introducere.

Epidemia mondială de obezitate este marcată de o creștere substanțială și continuă a ratelor de obezitate la nivel mondial în ultimele câteva decenii, afectând persoane din toate grupele de vârstă și grupurile socio-economice. Cercetările epidemiologice care se concentrează asupra obezității și a excesului de greutate subliniază faptul că acestea sunt probleme semnificative și în continuă creștere, care au atins statutul de epidemii globale. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), prevalența obezității s-a triplat în ultimele două decenii [1]. Cu toate că factorii genetici sunt considerați foarte influenți, reprezentând 40-70% din cazurile de obezitate [1,2], principalii vinovați din spatele acestei creșteri sunt predominant o dietă nesănătoasă și un stil de viață sedentar. Disponibilitatea pe scară largă a alimentelor procesate și a băuturilor zaharoase, au contribuit în mod notabil la epidemia de obezitate. Aceste alimente au tendința de a fi bogate în calorii și deficitare în nutrienți, facilitând consumul excesiv de calorii și creșterea în greutate. Cercetările indică faptul că nu numai cantitatea de calorii

consumate, ci și natura dietei, precum și frecvența și momentul meselor au un impact asupra dezvoltării obezității și a tulburărilor metabolice asociate [3]. În plus, s-a dovedit că, indiferent de regimul alimentar și de activitatea fizică, durata somnului și somnolența diurnă de asemenea au un impact nefast asupra supraponderalității și obezității [4].

Insulina, secretată de celulele  $\beta$  din insulele pancreatice, funcționează ca un hormon anabolic care promovează sinteza glicogenului în ficat și în mușchii scheletici. Acest hormon diminuează nivelul glicemiei prin creșterea absorbției glucozei în mușchi și în țesutul adipos, favorizând oxidarea glucozei și glicogenogeneza, inhibând în același timp gluconeogeneza și glicogenoliza. În plus, insulina stimulează lipogeneza și împiedică lipoliza, ceea ce duce la stocarea acizilor grași liberi (AG) sub formă de triacilgliceroli (TAG) în țesutul adipos. Mai mult, insulina amplifică absorbția de aminoacizi de către țesuturi și mărește sinteza proteinelor. Conform Asociației Americane de Diabet (ADA), rezistența la insulină denotă o afecțiune în care celulele prezintă răspunsuri deficitare la insulină în ceea ce privește carbohidrații, lipidele și proteinele, ceea ce duce la niveluri ridicate de glucoză în sânge [3,4]. Având în vedere impactul insulinei asupra proceselor metabolice din adipocite, acesta este hormonul principal care stimulează procesele antilipolitice. Orice compromitere a sensibilității celulelor la acest hormon sau afectarea căii de semnalizare a insulinei poate afecta negativ metabolismul țesutului adipos. **Scopul studiului** este evaluarea impactului dietei asupra sensibilității la insulină și propunerea de strategii pentru managementul obezității și sindromului metabolic.

**Materiale și metode.** Lucrarea reprezintă o sinteză a literaturii publicate în perioada 2014-2024 în bazele de date PubMed și Google Scholar. Pentru lucrare au fost selectate 28 de articole relevante cu referire la epidemia globală de obezitate și implicațiile acesteia în sindromul metabolic, contribuțiile distincte ale țesuturilor adipoase subcutanate și viscerale la rezistența la insulină și tulburările metabolice, impactul diferite regimuri alimentare asupra sindromului metabolic.

**Rezultate și discuții.** Rolul țesutului adipos visceral și subcutanat în sindromul metabolic. Țesutul adipos este de două tipuri: subcutanat și visceral, ambele tipuri având roluri distincte în metabolism. Cercetătorii au clasificat obezitatea în două tipuri: androidă (localizare preponderent abdominală) și ginoidă (localizare preponderentă pe șold și coapsă), bărbații fiind mai predispuși la obezitatea androidă. Obezitatea androidă, asociată în special cu acumularea de grăsime viscerală, implică un risc de trei ori mai mare de boli cardiovasculare și este legată de rezistența la insulină, diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială și dislipidemia, contribuind în mod colectiv la sindromul metabolic [5]. Sindromul metabolic implică obezitate abdominală, rezistență la insulină, tensiune arterială crescută și dislipidemie, crescând susceptibilitatea la boli cardiovasculare și diabet. Obezitatea abdominală declanșează inflamația sistemică prin eliberarea de citokine

proinflamatorii [6]. Țesutul adipos visceral (VAT) diferă de țesutul adipos subcutanat (SAT) în ceea ce privește morfologia și funcția. VAT furnizează direct acizi grași ficatului, afectând metabolismul lipidelor și al glucozei. SAT, cu adipocite mai mici, prezintă o sensibilitate mai mare la insulină și efecte antilipolitice [5,6]. VAT, caracterizat prin adipocite mai mari în dimensiuni ca în SAT, prezintă un risc mai mare de rezistență la insulină și tulburări metabolice. Studiile sugerează că grăsimea subcutanată abdominală se aseamănă cu VAT în ceea ce privește activitatea lipolitică, în special atunci când este acumulată în zona abdominală, sporind eliberarea de acizi grași liberi. Cu toate acestea, grăsimea subcutanată gluteo-femurală prezintă o activitate lipolitică mai scăzută în comparație cu VAT, posibil influențată de hormonii sexuali și de adiponectină, care promovează absorbția acizilor grași și sensibilitatea la insulină [7]. Acest lucru sugerează că grăsimea gluteo-femurală poate atenua rezistența la insulină prin absorbția acizilor grași circulanți. La persoanele cu obezitate moderată sau supraponderalitate, VAT ridicat crește riscul de rezistență la insulină, în timp ce SAT crescut îl reduce. Pacienții rezistenți la insulină prezintă procente mai mari de VAT și procente mai mici de SAT gluteal-femural. Modificările stilului de viață pot influența distribuția țesutului adipos, reducând potențial riscul sindromului metabolic prin reducerea grăsimii viscerale [6,7].

*Rolul lipidelor biologic active în obezitate, rezistența la insulină și inflamația cronică.* Extinderea țesutului adipos are loc prin hipertrofia și hiperplazia adipocitelor, dar în cazul obezității, acest proces este afectat, ceea ce duce la niveluri plasmatiche crescute de acizi grași liberi (FFA) atât din țesutul adipos subcutanat, cât și din cel visceral. Surplusul de FFA poate duce la acumularea ectopică de grăsime în țesuturi precum mușchii, inducând rezistența sistemică la insulină și contribuind la diabetul de tip 2. Adipocitele viscerale prezintă o activitate lipolitică mai mare, eliberând FFA mai rapid decât grăsimea subcutanată, ceea ce duce la acumularea intracelulară de lipide și la lipotoxicitatea ulterioară, reducând sensibilitatea la insulină [8].

În mușchii scheletici, rezistența la insulină este asociată cu acumularea intracelulară de lipide, în special acil-CoA cu lanț lung (LCACoA), ceramide și diacilgliceroli (DAG). Nivelurile plasmatiche ridicate de FFA în obezitate cresc livrarea de acizi grași către mușchii scheletici, ceea ce duce la creșterea sintezei lipidelor intracelulare și la afectarea ulterioară a căii de semnalizare a insulinei, reducând absorbția de glucoză. LCACoA activează anumite izoforme ale proteinkinazei C (PKC), fosforilând IRS1 la resturile de serină, împiedicând astfel fosforilarea tirozinei acesteia și blocând semnalizarea insulinei [9].

Literatura în domeniu indică niveluri crescute de LCACoA nu numai în mușchii scheletici și în ficat, ci și în țesutul adipos al persoanelor obeze, în special în țesutul adipos subcutanat (SAT). Studiile in vitro demonstrează o

translocare deficitară a GLUT4 și o absorbție redusă a glucozei dependentă de insulină în celulele musculare scheletice și adipocite, datorită activării PKC mediate de DAG. În plus, există o corelație pozitivă între conținutul total de DAG în țesutul adipos subcutanat și rezistența la insulină. Cu toate acestea, mecanismele precise care stau la baza rezistenței la insulină induse de DAG în țesutul adipos rămân neclare [10].

*Impactul dietei asupra concentrației lipidelor biologic active în contextul rezistenței la insulină.* Regimul alimentar joacă un rol important în reglarea nivelurilor de lipide biologic active din interiorul celulelor, cum ar fi acil-CoA cu lanț lung, DAG și ceramidele. Consumul excesiv de grăsimi alimentare poate duce la niveluri ridicate de LCACoA în celule, în special în ficat. Această creștere poate activa enzime precum proteinkinaza C, care perturbă calea de semnalizare a insulinei, afectând în cele din urmă absorbția glucozei [11,12]. DAG, un precursor al sintezei trigliceridelor, se acumulează ca răspuns la dietele bogate în grăsimi. Cercetările indică faptul că DAG inhibă în mod direct IRS, componente cruciale în cascada de semnalizare a insulinei. Această inhibiție perturbă calea insulinei, împiedicând capacitatea celulelor de a răspunde la insulină și de a utiliza eficient glucoza. Un aport crescut de grăsimi alimentare poate crește nivelul de ceramide, în special în țesuturile musculare și hepatice. Ceramidele activează kinazele de stres care afectează semnalizarea insulinei și promovează inflamația, ambele contribuind la rezistența la insulină [13,14].

*Influența suplimentării cu acizi grași polinesaturați omega-3 asupra rezistenței la insulină, a conținutului de lipide biologic active și a adipokinelor din țesutul adipos.* Deși nu este locul principal de absorbție a glucozei dependente de insulină, țesutul adipos pare să joace un rol central în inducerea rezistenței sistemice la insulină. Dovezi recente sugerează că acizii grași polinesaturați omega-3 ar putea ameliora dezechilibrul homeostaziei lipidelor indus de o dietă bogată în grăsimi și atenua inflamația de grad scăzut observată în țesutul adipos al persoanelor obeze [14].

În ceea ce privește conținutul de lipide din țesutul adipos, puține studii au explorat modificările lipidelor biologic active în rezistența la insulină legată de obezitate. O analiză detaliată s-a axat pe speciile de lipide derivate din ceramide și DAG, dezvăluind un conținut ridicat de ceramide în ambele depozite de grăsime ale animalelor hrănite cu o dietă bogată în grăsimi, cu DAG crescut doar în țesutul adipos subcutanat. În mod uimitor, suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 a redus conținutul total de ceramide în țesutul adipos subcutanat și diacilgliceroli în ambele depozite de grăsime, indicând un impact pozitiv asupra compoziției lipidice [13].

Referitor la mecanismul de acțiune a acizilor grași polinesaturați omega-3, s-a emis ipoteza conform căreia redirecționarea lipidelor către  $\beta$ -oxidarea mitocondrială ar putea diminua acumularea de lipide biologic active.

Expresia crescută a enzimei carnitin-palmitoiltransferaza 1 un reglator cheie al transportului acizilor grași către mitocondrii, a fost observată în ambele țesuturi adipoase ale grupului cu dietă bogată în grăsimi ce a administrat acizi grași polinesaturați omega-3, sugerând o  $\beta$ -oxidare crescută [13,14].

Starea de inflamație de grad scăzut indusă de dietă bogată în grăsimi, marcată de reducerea adiponectinei și de expresia crescută a rezistinei, a fost atenuată de suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3, după cum reiese din creșterea nivelului de adiponectină și scăderea nivelului de rezistină. În plus, concentrația și expresia leptinei plasmatică au crescut în ambele grupuri cu dietă bogată în grăsimi ce a administrat acizi grași polinesaturați omega-3, demonstrând o interacțiune complexă între acizii grași polinesaturați omega-3 și reglarea adipokinelor [14].

*Dilema lactatelor: explorarea controverselor legate de lapte și rezistența la insulină.* Rolul laptelui și al produselor lactate în rezistența la insulină este dezbătut, unele teorii sugerând un efect insulinotrop. Într-un studiu efectuat pe bărbați obezi metabolic, dar cu greutate normală, și pe bărbați sănătoși metabolic care nu erau obezi, consumul zilnic de lactate s-a corelat cu un risc cu 56% mai mic de obezitate metabolică. Un consum mai mare de lactate, peste 1,4 porții/zi, comparativ cu mai puțin de 0,8 porții/zi, a fost legat de valori HOMA-IR mai scăzute. Un studiu randomizat a arătat că un consum zilnic de peste 4 porții de lactate cu conținut scăzut de grăsimi timp de 12 luni a dus la o scădere cu 9% a insulinei a jeun și la o scădere cu 11% a valorilor HOMA-IR. Dimpotrivă, un studiu cu o dietă bogată în lactate la pacienții supraponderali a arătat o creștere a nivelului de insulină a jeun în comparație cu o dietă săracă în lactate și bogată în carne roșie. Femeile care au urmat dieta bogată în produse lactate au prezentat o sensibilitate la insulină scăzută [15].

*Relația dintre consumul de produse bogate în fibre și rezistența la insulină.* În explorarea legăturii dintre consumul de produse bogate în fibre și rezistența la insulină, studiile au relevat rezultate mixte în ceea ce privește impactul consumului de fructe și legume. În timp ce unele studii nu confirmă un efect pozitiv clar asupra rezistenței la insulină, subliniind importanța calității carbohidraților și a aportului zilnic global de fibre, altele demonstrează o corelație negativă între consumul de legume verzi și galbene și nivelurile de insulină bazală. În special, proporția de fructe și legume consumate în raport cu alte alimente este crucială, un consum mai mic de fructe fiind asociat cu niveluri mai scăzute de insulină a jeun. Rezultate contrastante reiese dintr-o meta-analiză privind consumul de sucuri de fructe, unde nu se constată nicio relație semnificativă cu nivelurile de glucoză și insulină a jeun. Cu toate acestea, consumul de fructe integrale pare să fie asociat cu valori HOMA-IR mai scăzute [16]. Impactul fibrelor alimentare din cereale integrale și legume asupra IR a fost intens cercetat, diverse studii relevând corelații negative între aportul de fibre și indicatorii rezistenței la

insulină precum HOMA-IR, ceea ce ar sugera că o dietă bogată în fibre poate contribui la reducerea rezistenței la insulină [17]. O meta-analiză a studiilor privind consumul de carbohidrați complecși indică faptul că micul dejun bogat în carbohidrați complecși este legat cu un răspuns îmbunătățit la glucoză și insulină în comparație cu mesele sărace în carbohidrați complecși. În mod similar, înlocuirea carbohidraților simpli cu carbohidrați complecși într-o masă de mic dejun este asociată cu reducerea nivelului de glucoză și insulină. [18].

Rezistența la insulină și asocierea acestora cu consumul de băuturi zaharoase, produse îndulcite și alimente de tip fast-food. Consumul de băuturi îndulcite, sucuri și dulciuri este identificat ca fiind un contribuitor major la excesul de glucide simple din alimentație, cu implicații în tratamentul rezistenței la insulină. Un studiu la care au participat peste 2.000 de persoane a constatat o asociere semnificativă între valorile indicelui HOMA-IR și frecvența consumului de băuturi îndulcite, indicând un risc mai mare de prediabet pentru cei care consumă mai mult de 3 porții pe săptămână. La copii, un studiu cu 1.912 participanți greci cu vârste cuprinse între 9 și 13 ani a asociat un consum mai mare de dulciuri și gustări cu o incidență mai mare a rezistenței la insulină [19].

În schimb, un studiu cu 1.153 de persoane cu vârste cuprinse între 18 și 69 de ani a constatat valori HOMA-IR mai mici și niveluri mai scăzute de insulină a jeun în rândul consumatorilor obișnuiți de ciocolată, un consum zilnic de 100 g fiind asociat cu valori mai mici ale indicelui HOMA-IR cu aproximativ 0,16 unități [20].

*Diete utilizate în cercetarea rezistenței la insulină.* Numeroase cercetări privind sensibilitatea la insulină nu doar explorează influența unor componente dietetice specifice asupra metabolismului glucozei și insulinei, ci evaluează și eficacitatea strategiilor dietetice holistice pentru persoanele cu rezistență la insulină. Mai multe studii indică faptul că dietele care încorporează niveluri modificate de acizi grași specifici, regimurile cu indice glicemic scăzut, dieta DASH (the Dietary Approaches to Stop Hypertension) și dieta mediteraneană demonstrează rezultate favorabile [21].

Dieta DASH pune accentul pe un aport ridicat de fructe, legume, cereale integrale și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, împreună cu cantități moderate de proteine slabe. Din punct de vedere biochimic, dieta DASH se remarcă prin capacitatea sa de a reduce tensiunea arterială și de a îmbunătăți profilul lipidic, în primul rând datorită conținutului înalt de potasiu, calciu, magneziu și fibre. Aceste elemente contribuie la reducerea retenției de sodiu, la îmbunătățirea funcției vasculare și la sănătatea cardiovasculară în general [22].

Dieta mediteraneană se caracterizează printr-un consum ridicat de fructe, legume, cereale integrale, nuci și ulei de măsline, împreună cu un consum moderat de pește, carne de pasăre și un consum redus de carne roșie și alimente procesate. Din punct de vedere biochimic, această dietă este bogată în antioxidanți, fibre și grăsimi

mononesaturate, care contribuie la potențialele sale beneficii pentru sănătate, inclusiv efecte antiinflamatorii, îmbunătățirea profilului lipidic și rezultate cardiovasculare mai bune [21].

Dieta vegetariană exclude carnea și poate include alimente pe bază de plante, cum ar fi fructe, legume, cereale, nuci și semințe. Din punct de vedere biochimic, această dietă se caracterizează printr-un aport mai mic de grăsimi saturate și colesterol, oferind în același timp nutrienți esențiali precum fibre, antioxidanți și substanțe fitochimice. Dezavantajele unei diete vegetariene includ potențiale deficiențe nutritive (cum ar fi vitamina B<sub>12</sub>, fierul și omega-3), o varietate limitată de proteine, dificultăți în absorbția calciului, o densitate energetică mai mică, constrângeri sociale, dependența de alimente îmbogățite, preferințe de gust și costuri percepute ca fiind mai mari [23].

Dietele cu indice glicemic scăzut se axează pe consumul de alimente care determină o creștere mai lentă a nivelului de glucoză din sânge. Din punct de vedere biochimic, această dietă urmărește să minimizeze creșterile rapide ale glicemiei, promovând niveluri stabile de insulină. Ea pune accentul pe carbohidrații complecși care sunt digerați mai lent, ceea ce duce la un control glicemic îmbunătățit, la reducerea rezistenței la insulină și la beneficii potențiale pentru gestionarea greutății și sănătatea metabolică [21].

La compararea acestor modele alimentare, dieta mediteraneană a prezentat cea mai puternică asociere cu niveluri scăzute de insulină, valori HOMA-IR reduse și sensibilitate mai mare la insulină. Un studiu de 24 de săptămâni care a evaluat impactul dietei vegetariene asupra sensibilității la insulină la diabeticii de tip 2 cu IR a arătat o sensibilitate la insulină semnificativ mai mare, o scădere a grăsimii viscerale și subcutanate, o inflamație redusă și niveluri mai scăzute de leptină în grupul cu dietă vegetariană. În plus, o dietă DASH cu conținut caloric redus a contribuit la o reducere mai mare a nivelurilor de insulină a jeun, a valorilor indicelui HOMA-IR și la creșterea sensibilității la insulină la femeile cu IR și sindromul ovarelor polichistice [22].

*Impactul dietelor sărace în carbohidrați asupra rezistenței la insulină* a fost explorat împreună cu evaluarea cantității și calității grăsimilor din alimentație. Într-un studiu de 8 săptămâni efectuat pe femei cu sindromul ovarelor polichistice și greutate corporală excesivă, o dietă săracă în amidon cu un consum minim de lactate a condus la îmbunătățiri substanțiale ale nivelurilor de insulină a jeun (cu 52%), ale nivelurilor de insulină la 2 ore după testul de toleranță la glucoză orală (cu 37%) și ale valorilor indicelui HOMA-IR (cu 51%) [24].

Cu toate acestea, rezultate contrastante au reieșit dintr-un studiu la care au participat persoane sănătoase care au urmat o dietă care asigură 80% din energie din grăsimi, 15% din carbohidrați și 5% din proteine, cu o parte semnificativă a grăsimilor provenind din acizi grași saturați (AGS). Această dietă a contribuit la creșterea IR la nivelul

întregului corp, indicând potențialele efecte negative ale unui astfel de regim bogat în grăsimi [25].

Constatări similare au fost raportate într-un studiu care a evaluat relația dintre compoziția micului dejun și modificările în sensibilitatea la insulină pe parcursul a 12 săptămâni. A fost observat impactul aportului de grăsimi asupra modificărilor epigenetice în țesutul adipos, consumul excesiv de acizi grași polinesaturați din uleiul de floarea-soarelui fiind legat de modificări ale expresiei genice asociate cu IR [26].

O meta-analiză a 19 studii a arătat că înlocuirea a 5% din energia provenită din carbohidrați cu AG saturați sau AG polinesaturați a fost asociată cu reduceri ale nivelului de insulină a jeun. Introducerea de AG mononesaturați în locul AG saturați sau al carbohidraților a fost asociată cu niveluri mai scăzute de insulină după testul de toleranță la glucoză oral. În plus, înlocuirea a 5% din energia provenită din carbohidrați sau AG saturați sau AG polinesaturați a dus la reducerea valorilor indicelui HOMA-IR [27].

Modificarea cantității și calității carbohidraților din alimentație și impactul acestora asupra rezistenței la insulină. Cercetătorii determină adesea cantitățile adecvate de carbohidrați pentru persoanele cu rezistență la insulină pe baza indicelui și încărcăturii glicemice, cu accent pe compoziția calitativă a carbohidraților din produsele alimentare.

Într-un studiu de 12 săptămâni la care au participat persoane cu același nivel de activitate fizică, cei care au urmat diete cu indice glicemic ridicat sau scăzut nu au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelurile de sensibilitate la insulină, măsurate prin teste de toleranță la glucoză orală și biopsii musculare [28].

Un alt studiu a constatat că aderarea la o dietă cu indice glicemic scăzut și încărcătură glicemică scăzută a avut efecte pozitive asupra nivelurilor de glucoză a jeun. Acest lucru a fost asociat cu o scădere cu 4% a nivelurilor factorului de creștere analog insulinei-1 (IGF-1) în comparație cu o dietă cu un indice glicemic și o încărcătură glicemică înalte. Mai mult, consumul unui mic dejun cu indice glicemic scăzut a fost corelat în mod semnificativ cu un răspuns mai bun la insulină în comparație cu o masă cu indice glicemic ridicat, indiferent de greutatea corporală [27,28]. **Concluzii.** Regimul alimentar joacă un rol substanțial în reglarea nivelurilor de lipide biologice active, cum ar fi acil-CoA cu lanț lung, diacilglicerolii și ceramidele. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 ameliorează sensibilitatea la insulină și profilul lipidic; consumul zilnic de lactate se corelează cu un risc mai scăzut de obezitate metabolică, precum și valori HOMA-IR reduse; fibrele alimentare și carbohidrați complecși micșorează gradul de insulinorezistență. Dietele mediteraneană, vegetariană și DASH contribuie la scăderea valorilor IMC și ale circumferinței taliei, la creșterea sensibilității la insulină și scăderea inflamației cronice induse de lipidele biologice active. Mai mult, distribuirea aportului de energie cu accent pe micul dejun, adoptarea

dietelor cu indice glicemic scăzut și ajustarea frecvenței meselor au impact pozitiv asupra sensibilității la insulină.

Declarație de conflict de interese: nu sunt donflicte de interes.

### Bibliografie

1. HRUBY A, HU FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. In: *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
2. LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. In: *Int J Mol Sci*. 2019 May 13;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
3. GOODARZI MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. In: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Mar;6(3):223-236. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
4. MAUGERI A, MEDINA-INOJOSA JR, KUNZOVA S, et al. Sleep Duration and Excessive Daytime Sleepiness Are Associated with Obesity Independent of Diet and Physical Activity. In: *Nutrients*. 2018 Sep 3;10(9):1219. doi: 10.3390/nu10091219.
5. AGODI A, MAUGERI A, KUNZOVA S, et al. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the KardioVize Brno 2030 Study. In: *Nutrients*. 2018 Jul 13;10(7):898. doi: 10.3390/nu10070898.
6. GRABNER GF, XIE H, SCHWEIGER M, ZECHNER R. Lipolysis: cellular mechanisms for lipid mobilization from fat stores. In: *Nat Metab*. 2021 Nov;3(11):1445-1465. doi: 10.1038/s42255-021-00493-6.
7. ORMAZABAL, V., NAIR, S., ELFEKY, O. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. In: *Cardiovasc Diabetol* 17, 122 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
8. ZABIELSKI P, DANILUK J, HADY HR, et al. The effect of high-fat diet and inhibition of ceramide production on insulin action in liver. In: *J Cell Physiol*. 2019 Feb;234(2):1851-1861. doi: 10.1002/jcp.27058.
9. KOJTA I, CHACIŃSKA M, BŁACHNIO-ZABIELSKA A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. In: *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305.
10. BEDNARSKI T, PYRKOWSKA A, OPASIŃSKA A, DOBRZYŃ P. Regulation of cardiac metabolism and function by lipogenic factors. In: *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Jun 23;70(0):644-53. doi: 10.5604/17322693.1206541
11. WANG Y, HUANG F. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation in Obesity: Local Effect and Systemic Benefit. In: *Biomed Res Int*. 2015;2015:581469. doi: 10.1155/2015/581469.
12. CAO H, GERHOLD K, MAYERS JR, et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. In: *Cell*. 2008 Sep 19;134(6):933-44. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
13. BLACHNIO-ZABIELSKA AU, KOUTSARI C, et al. Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance. In: *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Dec;20(12):2341-7. doi: 10.1038/oby.2012.126.
14. LEPRETTI M, MARTUCCIELLO S, et al. Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. In: *Nutrients*. 2018 Mar 14;10(3):350. doi: 10.3390/nu10030350.
15. Hansen CK, Klingenberg L, Larsen LB, et al. The effect of UHT-processed dairy milk on cardio-metabolic risk factors. In: *Eur J Clin Nutr*. 2017 Dec;71(12):1463-1466. doi: 10.1038/ejcn.2017.22.
16. CAVALLO DN, HORINO M, MCCARTHY WJ. Adult Intake of Minimally Processed Fruits and Vegetables: Associations with Cardiometabolic Disease Risk Factors. In: *J Acad Nutr Diet*. 2016 Sep;116(9):1387-1394. doi: 10.1016/j.jand.2016.03.019.
17. HEIKKILÄ HM, KRACHLER B, RAURAMAA R, SCHWAB US. Diet, insulin secretion and insulin sensitivity--the Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA) Study (ISRCTN45977199). In: *Br J Nutr*. 2014 Nov 14;112(9):1530-41. doi: 10.1017/S0007114514002426.
18. MACNEIL S, REBRY RM, TETLOW IJ, et al. Resistant starch intake at breakfast affects postprandial responses in type 2 diabetics and enhances the glucose-dependent insulinotropic polypeptide--insulin relationship following a second meal. In: *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013 Dec;38(12):1187-95. doi: 10.1139/apnm-2013-0023.
19. KARATZI K, MOSCHONIS G, BAROUTI AA, et al. Healthy Growth Study Group. Dietary patterns and breakfast consumption in relation to insulin resistance in children. The Healthy Growth Study. In: *Public Health Nutr*. 2014 Dec;17(12):2790-7. doi: 10.1017/S1368980013003327.
20. ALKERWI A, SAUVAGEOT N, CRICHTON GE, et al. Daily chocolate consumption is inversely associated with insulin resistance and liver enzymes in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. In: *Br J Nutr*. 2016 May;115(9):1661-8. doi: 10.1017/S0007114516000702.
21. PARK YM, ZHANG J, STECK SE, et al. Obesity Mediates the Association between Mediterranean Diet Consumption and Insulin Resistance and Inflammation in US Adults. In: *J Nutr*. 2017 Apr;147(4):563-571. doi: 10.3945/jn.116.243543.
22. POLLAKOVA D, ANDREADI A, PACIFICI F, et al. The Impact of Vegan Diet in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. In: *Nutrients*. 2021 Jun 21;13(6):2123. doi: 10.3390/nu13062123. PMID: 34205679;
23. FOROOZANFARD F, RAFIEI H, SAMIMI M, et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet

on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. In: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jul;87(1):51-58. doi: 10.1111/cen.13333.

24. PHY JL, POHLMEIER AM, COOPER JA, et al. Low Starch/Low Dairy Diet Results in Successful Treatment of Obesity and Co-Morbidities Linked to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). In: *J Obes Weight Loss Ther*. 2015 Apr;5(2):259. doi: 10.4172/2165-7904.1000259.

25. KOSKA J, OZIAS MK, DEER J, et al. A human model of dietary saturated fatty acid induced insulin resistance. In: *Metabolism*. 2016 Nov;65(11):1621-1628. doi: 10.1016/j.metabol.2016.07.015.

26. PERFILYEV A, DAHLMAN I, GILLBERG L, et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. In: *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):991-1000. doi: 10.3945/ajcn.116.143164.

27. IMAMURA F, MICHA R, WU JH, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. In: *PLoS Med*. 2016 Jul 19;13(7):e1002087. doi: 10.1371/journal.pmed.1002087. PMID: 27434027; PMCID: PMC4951141.

28. CHIAVAROLI L, LEE D, AHMED A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ*. 2021 Aug 4;374:n1651. doi: 10.1136/bmj.n1651. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n2114. PMID: 34348965; PMCID: PMC8336013. Numele, prenumele: Șveț Mihail, Poziția, instituția: USMF "N. Testemițanu", tel.: 068465327, e-mail: [svet.mihai1999@gmail.com](mailto:svet.mihai1999@gmail.com)

CZU: 616-056.52-078:577.2

## ROLUL micro-RNA ÎN DEZVOLTAREA OBEZITĂȚII

AZAMAT BAIRAMCULOV, ROMAN MUNTEANU, VERONICA SARDARI

Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Rezumat. Introducere.** micro-RNA (miRNA) sunt molecule mici de RNA care joacă un rol important în controlul expresiei genelor în celulele eucariote. Actualmente, se consideră că miRNA circulante pot fi utilizate ca biomarkeri în diagnostic și noi ținte terapeutice potențiale în obezitate. **Scopul studiului.** Elucidarea rolului miRNA în dezvoltarea obezității în scopul îmbunătățirii diagnosticului, prognosticului și identificării unor noi ținte terapeutice potențial eficiente. **Materiale și metode.** S-a efectuat un reviu al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 26 de surse, inclusiv PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape și American Physiological Society Journals. **Rezultate.** Mai multe studii au evidențiat un rol semnificativ al miRNA în

dezvoltarea obezității. De exemplu, eliminarea Dicer, o enzimă cheie în procesingul miRNA, inhiba diferențierea adipocitelor și formarea țesutului adipos în timpul adipogenezei. S-a constatat că nivelul crescut de miR-129-5p a suprimat adipogeneza și a condus la reducerea expresiei genelor adipogenezei UCP1, PRDM16 și PPAR $\gamma$ . Unii compuși chimici, de exemplu betaina, poate interacționa cu miR-143, influențând dezvoltarea obezității. A fost remarcat rolul expresiei scăzute a miR-27a în dezvoltarea apoptozei și, ca urmare, în inflamația țesutului adipos. Exosomele, mici vezicule extracelulare, și substanțele chimice, precum antipirenele organofosforice, pot contribui la patogeneza obezității, influențând expresia miRNA. De asemenea, a fost observat un rol important al miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 în dezvoltarea obezității. **Concluzii.** Studiile din ultimii ani au demonstrat influența semnificativă a multor miRNA în patogeneza obezității. Astfel, miRNA nominalizate pot servi ca ținte terapeutice potențiale în diferite disfuncții ale adipogenezei. **Cuvinte cheie:** micro-RNA, obezitate, țintă terapeutică, biomarker.

**Summary. ROLE OF micro-RNA IN THE OBESITY DEVELOPMENT. Introduction.** MicroRNAs (miRNAs) are small RNA molecules that play an important role in controlling gene expression in eukaryotic cells. Circulating miRNAs are considered to be potential biomarkers for diagnosis and new therapeutic targets in obesity. **Study Objective.** To elucidate the role of miRNAs in the obesity development with the aim of improving diagnosis, prognosis, and identifying new potentially effective therapeutic targets. **Materials and Methods.** A literature review was conducted over the past 10 years, using 26 sources, such as PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape, and the American Physiological Society Journals. **Results.** It have been highlighted the significant role of miRNAs in the obesity development. Deletion of Dicer, a key enzyme for miRNA processing, suppressed adipocyte differentiation and adipose tissue formation during adipogenesis. The increased levels of miR-129-5p suppressed beige adipogenesis and reduced the expression of adipogenic genes UCP1, PRDM16, and PPAR $\gamma$ . Certain chemical compounds, such as betaine, can interact with miR-143, influencing obesity development. The role of decreased expression of miR-27a in apoptosis and, consequently, inflammation in adipose tissue was noted. Exosomes, small extracellular vesicles, and chemicals, such as organophosphorus flame retardants, may contribute to the obesity pathogenesis by influencing miRNA expression. Also, an important role of miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 in the development of obesity has been noted. **Conclusions.** Recent studies have demonstrated the significant impact of many miRNAs on the obesity pathogenesis. Thus, the nominated miRNAs may serve as potential therapeutic targets for various adipogenic dysfunctions. **Keywords:** microRNA, obesity, therapeutic target, biomarker.