

RECEȚIONAT:  
Ministerul Educației, Culturii și Cercetării

la data: \_\_\_\_\_

## RAPORT ȘTIINȚIFIC

**privind executarea proiectului de cercetări științifice  
aplicative/fundamentale (insituționale)  
pentru anii 2015-2019**

**Proiectul (titlu) „Obezitatea – aspecte clinico-metabolice, de profilaxie și tratament în condițiile Republicii Moldova”**

**Cifrul Proiectului\_15.817.04.41A**

**Direcția Strategică\_ Sănătate și Biomedicină**

**Termen de executare: 27 decembrie 2019**

Directorul proiectului

Vudu Lorina  
( nume, prenume)

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Rector USMF ”Nicolae Testemițanu”

Ceban Emil  
( nume, prenume)

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Președintele Senatului

Ceban Emil  
( nume, prenume)

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

**Chișinău 2019**

**CUPRINS :**

1. Lista executorilor (Anexa nr.1)
2. Obiectivele și sarcinile proiectului (până la o pagină)

3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului
4. Rezumat (pînă la o pagină)
5. Concluzii
6. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, NATO, etc.), inclusiv propunerile prezentate/cîștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat
7. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (Anexa 2)
8. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare (Anexa nr.3)

**Anexa nr. 1**

**Lista executorilor** *(funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura)*

Nr d/o	Numele/Prenumele	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
	<i>Anestiadi Zinaida</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ.	cercet. științ. principal	

	Vudu Lorina	dr. șt. med., conf. univ	cercet. științ. coordonator	
	Anestiadi Vasile	dr. șt. med., conf. univ.	cercet. științ. superior	
	Fedaș Vasile	dr. șt. med., conf. univ.	cercet. științ. superior	
	Munteanu Diana		cercet. științific	
	Piterschi Carolina		cercet. științific	
	Vudu Stela		cercet. științific	
	Bondareva Xenia		cercet. științ. stagiar	
	Cernelev Veronica		cercet. științ. stagiar	
	Fuștei Eugenia		cercet. științ. stagiar	
	Kovarschi Nina		cercet. științ. stagiar	
	Pălărie Natalia		cercet. științ. stagiar	
	Postolati Galina		cercet. științ. stagiar	
	Terenti Fedora		cercet. științ. stagiar	
	Mitreanu Ecaterina		cercet. științ. stagiar	
	Morari Vera		cercet. științ. stagiar	
	Cazac Nadejda		cercet. științ. stagiar	

## **2. Obiectivele și sarcinile proiectului**

Obezitatea este o boală metabolică care evoluează cu viteză impresionantă, devenind o problemă globală de sănătate publică. Caracterul său complex are un impact negativ asupra populației, asociind comorbidități cu risc înalt pentru sănătate.

Obiectivele proiectului sunt determinate atât de incidența sporită a obezității în structura patologiilor endocrine, cât și de consecințele ample asupra stării de sănătate, rolul mutual al

obezității în patologiile cardiovasculare, metabolice, neurologice și altele. Această cercetare poartă un caracter interdisciplinar implicând astfel de specialități ca endocrinologia, imunologia, fiziologia, cardiologia, neurologia.

**Obiective:**

1. Studierea prevalenței și morbidității obezității.
2. Studierea factorilor de risc ai obezității specifici pentru persoanele din Republica Moldova.
3. Cercetarea particularităților tabloului clinic și paraclinic – dereglărilor sistemelor endocrin, imun și a metabolismului aminoacizilor la pacienții cu obezitate.
4. Evaluarea profilului genetic al obezității.
5. Elaborarea algoritmului de tratament în dependență de caracterul comorbidităților asociate obezității, măsurilor de profilaxie.

**Sarcini propuse:**

1. Sinteza literaturii privind răspândirea și mecanismele etiopatogenetice ale obezității. Studierea prevalenței și morbidității obezității. Estimarea factorilor de risc. Descrierea particularităților clinico-paraclinice ale obezității.
2. Elaborarea anchetei. Acumularea materialului primar.
3. Studierea particularităților clinice ale persoanelor cu obezitate, depistarea comorbidităților.
4. Efectuarea investigațiilor paraclinice (determinarea leptinei, insulinei, peptidului C, vitaminei D 25 OH, metabolismul glucidic, lipidic) ale obezității și variațiile acestora în dependență de gradul de afectare, gen, vârstă, patologii asociate.
5. Prelucrarea statistică a datelor obținute.
6. Prezentarea datelor în articole, publicații, comunicări orale, postere, monografii.

Conceptul ce stă la baza proiectului prevede aportul în dezvoltarea obezității nu numai a factorilor de risc, stării fiziologice a organismului, dar și a statusului psihologic privind atitudinea pacientului către modul de alimentație, efort fizic, creată pe parcursul perioadei de vârstă timpurie.

**3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului**

**Introducere**

Obezitatea este definită de OMS ca o boală cronică caracterizată prin acumulare excesivă de țesut adipos în corp, într-o proporție care este periculoasă pentru sănătate [1]. Ea reprezintă o problemă de sănătate publică renumită printr-o evoluție impresionantă. Incidența sa este în permanentă creștere și ia un caracter de pandemie nu doar în țările dezvoltate, ci și în cele în curs

de dezvoltare. Conform datelor OMS, mai mult de 1,9 miliarde de adulți, cu vârsta de peste 18 ani sunt supraponderali, dintre care, 600 milioane sunt obezi. Și aceasta nu este doar o problemă a adulților – de obezitate suferă în jur de 42 milioane copii cu vârsta de până la 5 ani [2].

Datele incluse în Strategia Națională de Sănătate Publică pentru anii 2014-2020, arată că fiecare al doilea moldovean este supraponderal [3]. Conform datelor MS RM pentru anul 2017, în Moldova se enumeră 66.754 obezi, dintre care, 3830 copii.

Dacă până acum se considera că, riscul de dezvoltare a obezității crește odată cu vârsta [4], la moment, se descrie un adaos ponderal intens în perioada 18-35 ani [5]. Studiul CARDIA susține că aproximativ fiecare al 2-lea adult cu vârsta de până la 35 ani este deja supraponderal, obez, sau are o oarecare predispoziție pentru adaos ponderal [7].

Obezitatea și supraponderea rezultă din dezechilibrul balanței energetice, cantitatea de energie ingerată fiind mai mare decât cea consumată. Drept consecință este acumularea țesutului adipos în diferite regiuni ale corpului și alterarea structurii și funcției secretorii a țesutului adipos (hipetrofia și hiperplazia adipocitelor, alterarea secreției de adipokine). În prezent, este unanim acceptat că obezitatea este rezultatul interacțiunii complexe a factorilor genetici, factorilor epigenetici și a factorilor de mediu. Interacțiunea acestor factori, doar parțial cunoscută, determină dezechilibrul balanței energetice, și apariția supraponderii și obezității.

Cercetările afirmă că generația nouă adoagă mult mai rapid în greutate, decât părinții săi [10]. Ca factor de risc se presupune a fi schimbarea stilului de viață, care survine în această perioadă, precum continuarea studiilor în instituții de învățământ superior, părăsirea familiei, casei, condiții noi de serviciu, concubinajul, dar și susceptibilitatea crescută față de publicitatea produselor alimentare (fast-food) etc. [8,9].

Obezitatea este cea mai frecventă boală metabolică cu ample consecințe asupra stării de sănătate, ce determină scăderea calității vieții [11]. Ea este asociată cu peste 30 de afecțiuni, gravitatea și nivelul de afectare variind la diferite etape a vieții. Sunt bine cunoscute problemele majore de sănătate asociate obezității, precum diabetul zaharat tip 2, sindromul de apnee în somn, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diferite tipuri de cancer, modificări osteoarticulare [12]. Femeile obeze în perioada fertilă care dezvoltă probleme legate atât de concepție cât și de contracepție, apar diverse stări de urgență pe parcursul sarcinii precum hipertensiunea arterială, eclampsie, naștere prematură, diabet gestațional, complicații în timpul nașterii (crește rata nașterilor prin cezariană) [13,14]. Studii europene și americane efectuate pe scară largă au arătat că un IMC mai mare de 32 a fost asociat cu o rată dublă a mortalității printre femei, de-a lungul unei perioade de 16 ani. În medie, obezitatea reduce speranța de viață cu șase-sapte ani: un IMC de 30–35 reduce speranța de viață cu doi până la patru ani, în timp ce obezitatea severă (IMC > 40) reduce speranța de viață cu 10 ani [15,16,17].

Dezechilibrul între aportul și consumul de energie este mecanismul de bază în dezvoltarea obezității. Dar, veriga patogenică a bolii implică mai mulți factori, atât exogeni (aportul excesiv de calorii, modul sedentar de viață, statutul socio-economic), precum și endogeni (predispoziție genetică, afecțiuni endocrine, tratament medicamentos specific sau afecțiuni psihice) [18]. Cu toate acestea, corijarea acestor stări, precum și respectarea unui regim alimentar hipocaloric, activitate fizică intensă, oferă rezultate nu chiar miraculoase, iar cele obținute sunt de scurtă durată.

Țesutul adipos este descris ca un organ endocrin, care secretă un șir de molecule biologice active: adiponectina, leptina, factor de necroză tumorală alfa [19] ș.a., implicate în metabolismul lipidic și glucidic, comportamentul alimentar. Descoperirea adipocitokinelor a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între bolile creditate a face parte din sindromul metabolic, respectiv: obezitate, hipertensiune, diabet zaharat și modificările metabolismului lipidic.

Implicarea leptinei și adiponectinei în mecanismul de reglare a metabolismului lipidic, glucidic, dar și în procese fiziologice la nivel de endoteliu, răspuns inflamator este pe larg discutat [20]. Cercetările inițiale au concluzionat că leptina reglează aportul alimentar, iar deficitul acesteia duce la obezitate [21]. Dar, datele controversate nu s-au lăsat așteptate, studiile mai recente demonstrând că, nivelul leptinei este direct proporțional cu cantitatea de țesut adipos și el nu inhibă pofta de mâncare și nici creșterea consumului energetic [22]. Totdată, leptina este descrisă ca un marker al riscului de dezvoltare a complicațiilor cronice [23]. Acest studiu are ca viziune și aprecierea nivelului de adipokine, precum și corelarea acestora cu vârsta, IMC și nivelul de estrogeni la femeile de vârstă fertilă.

Leptina și adiponectina sunt implicate și în dezvoltarea insulinorezistenței, deregând controlul glicemic la persoanele cu țesut adipos în exces [24].

Cercetările privind obezitatea, precum și efectele sale asupra sănătății, au demonstrat că persoanele obeze sunt mai vulnerabile pentru dezvoltarea simptomelor nu doar fizice, ci și psihice [29]. Mai mult ca atât, persoanele cu obezitate deseori sunt stigmatizate, fiind grav afectată calitatea vieții [30].

Astfel, obezitatea rămâne un subiect al controverselor, iar cercetarea propusă este una actuală și importantă, deoarece va contribui la elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce, care va permite luarea deciziei referitor la conduita ulterioară a pacientului în dependență de modificările apreciate.

**Scopul cercetării** – abordarea complexă, interdisciplinară a obezității prin aplicarea metodelor hormonale, biochimice, clinice și instrumentale de diagnostic, în dependență de factorii de risc implicați, vârstă, sex și mod de viață.

## **Necesitatea și oportunitatea proiectului**

Necesitatea și oportunitatea proiectului este determinată de frecvența sporită și consecințele grave ale obezității și comorbidităților acesteia cu invalidizare la vârstă aptă de muncă, cheltuieli economice înalte a tratamentului, precum și pagube morale sociale. Complicațiile sunt grave în cazul asocierii mai multor patologii (obezitate + diabet zaharat + boli cardiovasculare, cancer). O problemă nu mai puțin importantă este calitatea și speranța vieții scăzută a acestor bolnavi pe toată viața determinată atât de obezitate propriu-zis, cât și de bolile concomitente și complicațiile acestora.

În Moldova obezitatea reprezintă o problemă adeseori neglijată în practica clinică, iar datele epidemiologice referitoare la aceasta sunt puține. Necesitatea proiectului este determinată de creșterea incidenței obezității și caracterul pandemic acesteia; de cunoașterea insuficientă a patogeniei; în lucrul clinic frecvent se subestimează importanța obezității în apariția, evoluția și eficiența tratamentului mai multor boli cronice care apar la pacienții supraponderali; bolnavii cu obezitate complicată de regulă primesc îngrijire medicală doar pentru patologiiile concomitente. Dat fiind faptul că la apariția obezității contribuie numeroși factori (genetici, obiceiurile alimentare, nivelul activității fizice), este de presupus că prevalența obezității variază de la un grup populațional la altul, variind condițiile ecologice și sociale.

Potențialul inovațional al rezultatelor scontate constă în elaborarea procedurilor și măsurilor de profilaxie și tratament ținând cont de particularitățile etiopatogenetice caracteristice Republicii Moldova.

## **Rezultate:**

### **1. 2. Studiarea prevalenței și morbidității obezității. Studiarea factorilor de risc ai obezității specifici pentru pacienții din Republica Moldova.**

Obezitatea este o problemă de sănătate publică globală [1]. Conform raportului OMS, 39% adulți sunt supraponderali, iar 13% sunt obezi [2]. Obezitatea este în corelație cu numeroase maladii precum diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială, dislipidemia, osteoartrita, unele

tipuri de cancer etc. [3, 4, 5] Incidența sa este în permanentă creștere atât în țările dezvoltate [6,7], cât și în cele în curs de dezvoltare [8, 9, 10]. Datele incluse în Strategia Națională de Sănătate Publică pentru anii 2014-2020, arată că fiecare al doilea moldovean este supraponderal [11]. Conform datelor MS RM pentru anul 2017, în Moldova sunt 62.924 adulți obezi. Factorii de risc pentru obezitate sunt considerați sedentarismul, consumul exagerat de alimente cu valoare energetică mare și redus a celor bogate în micronutrienți, marketingul produselor alimentare înalt calorice, fast-food-ul, consumul băuturilor carbogazoase. Urbanizarea și globalizarea marketingului produselor alimentare sunt cele mai importante cauze ale creșterii obezității în țările aflate în curs de dezvoltare [12]. Mediul obezogen a devenit epidemic, explicând parțial creșterea incidenței obezității. Astfel, consumul alimentar prin restaurantele tip fast-food a crescut de 18 ori față de 1970, porțiile au devenit mai voluminoase (un hamburger tipic a devenit de șase ori mai voluminos în 2003 față de 1957, conținutul său caloric crescând de la 210 la 680 kcal.

Populația rurală din Moldova suferă mai puțin din cauza globalizării, unde populația continuă să aibă o muncă fizică intensă și sedentarismul nu a înlocuit activitatea fizică. În același timp, alimentele cu valoare energetică mare devin din ce în ce mai accesibile populației, datorită costului scăzut și disponibilității ridicate în magazine, având un impact asupra alimentației.

Identificarea paternelor dietetice devine astfel importantă, iar intervenirea la acest nivel poate fi o verigă în promovarea alimentației sănătoase.

Scopul studiului a fost evaluarea prevalenței obezității și factoriilor de risc la persoanele din Republica Moldova. A fost elaborat chestionarul privind ”Identificarea factorilor cu influență asupra masei corporale în Moldova”, care include 42 întrebări, inclusiv date antropometrice, caracteristici socio-demografice, obiceiuri alimentare, activitatea fizică, modificări fiziologice și patologice la femei, istoria scăderii ponderale, prezența altor boli, precum și remediile medicamentoase administrate. Chestionarul a fost aprobat la comitetul național de etică.

Lotul de cercetare a fost constituit din 2300 persoane din diferite regiuni ale RM, care au completat chestionarul ”Identificarea factorilor cu influență asupra masei corporale în Moldova”.

La moment au fost analizate datele a 1335 femei. Vârsta medie a fost de  $50,7 \pm 10,3$  ani. Examinarea de bază a inclus înălțimea (centimetri), greutatea (kilograme), care au fost utilizate pentru calcularea IMC. Subiecții au fost divizați în 5 grupuri după IMC (calculat în baza recomandărilor OMS), prezentate în figura 1.



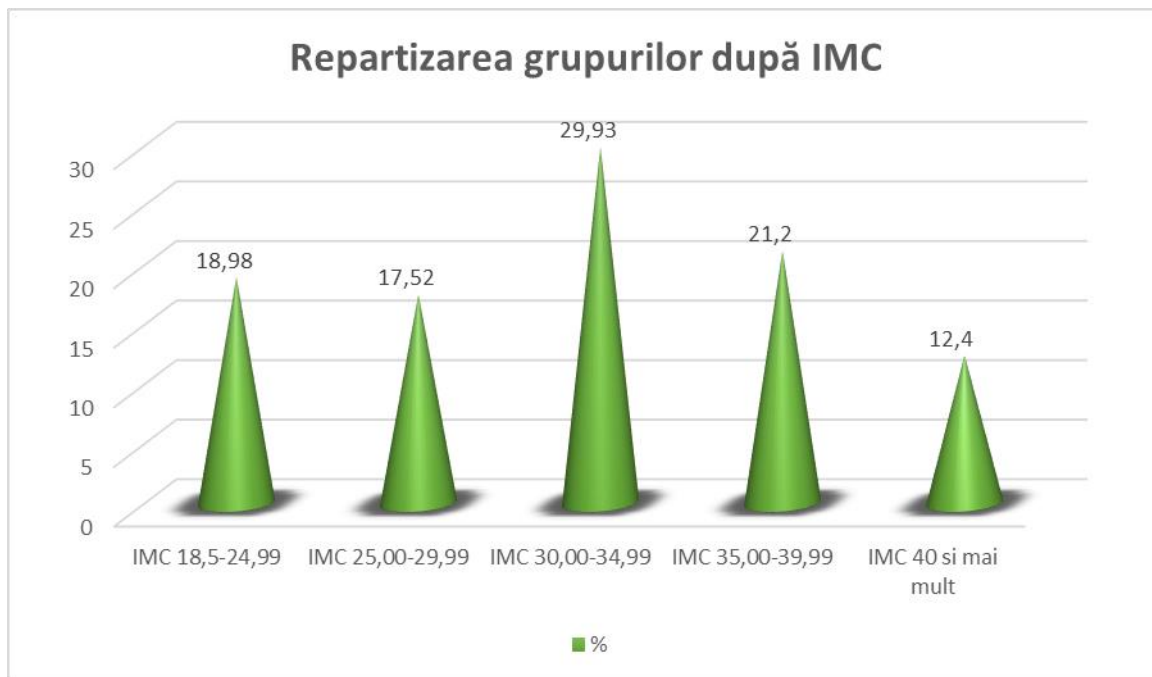


Figura 1. Repartizarea grupurilor după IMC

Prevalența obezității în acest lot de studiu a fost de 63,53%, iar a supraponderiei – 17,52%. Nivelul de instruire în lotul femeilor obeze predominant e cel gimnazial (47,8%), pe când în lotul femeilor normoponderale nivelul de instruire e cel universitar (58,8%).

67,3% din femeile obeze nu lucrează.

Predispoziție genetică: 64% din persoanele obeze au anamneza agravată, și în 27% anamneza este agravată pe ambele linii genealogice, față de 6% normoponderali (fig 2).

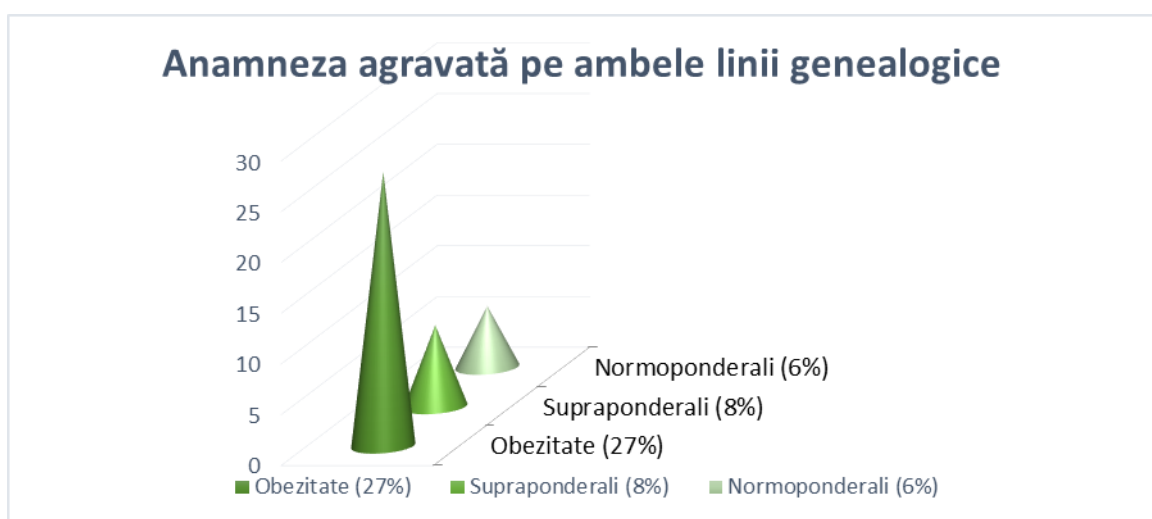


Figura 2. Anamneza agravată pe ambele linii genealogice

Obezitatea (IMC gradul I, II, III) a fost asociată cu cea mai consistentă masă la cină (41,2%, 55,2%, 51,2% respectiv), în comparație cu persoanele fără exces ponderal (11,5%) (figura 3), iar cina consumată după orele 19.00 a fost raportată de 82,3% dintre femeile cu obezitate de gradul III și 75,9% cu obezitate gradul II, comparativ cu 30,7% femei normoponderale.

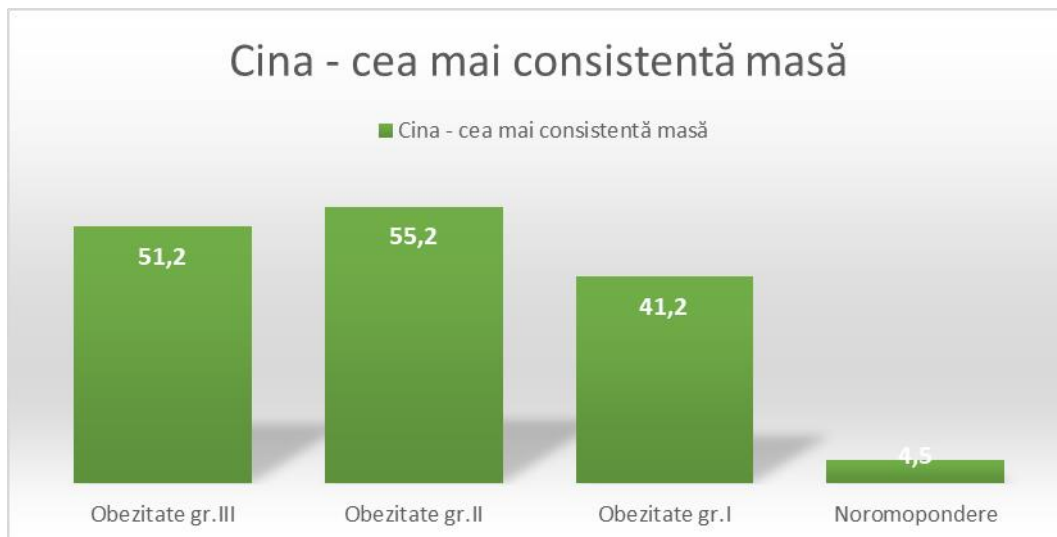


Figura 3. Cina – cea mai consistentă masă.

52,9% participante au relatat că au 2-3 mese în zi, comparativ cu 88,5% normoponderali. Ele au declarat, de asemenea, că mănâncă mai des atunci când sunt obosite sau stresate (58,5% pentru obezitate gr. I, 37,9% pentru obezitate gr. II, 47,1% pentru obezitate gr. III), în comparație cu cele cu greutate normală (23%). Doar 3,84% dintre participantele normoponderale au declarat că au gustări nocturne, comparativ cu 17,6% dintre participantele cu IMC III.

Omiterea micului dejun a fost, de asemenea, mai frecventă în rândul persoanelor supraponderale (33,3%) și obeze (43,9% - obezitate gr. I, 48,3% - obezitate gr. II, 52,9% - obezitate gr. III) (fig 4).



#### Figura 4. Omiterea micului dejun

Consumul de gustări de 2-3 ori pe zi este mai frecvent în rândul persoanelor cu obezitate (43,5%), comparativ cu persoanele normoponderale (23,5%).

Femeile cu obezitate au relatat un consum zilnic de carne de 9,8, 17,2 și 11,8% (obezitate de gradul I, II, III respectiv).

În lotul cercetat nu a fost găsită nici o asocieră între consumul de băuturi carbogazoase și obezitate.

Privitor la durata activității fizice, la fel nu s-au observat diferențe semnificative în toate grupurile examinate. În schimb, petrecerea timpului în fața TV sau calculatorului mai mult de 4 ore se observă în lotul femeilor obeze - 6,5% și celor supraponderale - 15,4%, pe când în lotul femeilor normoponderale acesta deprindere nu se identifică.

#### **Concluzii:**

Conform rezultatelor actuale, studiul a arătat că 17,52% din participante erau supraponderale și 63,53% erau obeze. Estimările OMS din anul 2008 [13] arată că 50% din populația adultă a Republicii Moldova era supraponderală și 21,2% - obeză. Prevalența obezității era mai mare printre femeii (60,1%) decât bărbații (38,4%). Procentul de femei și bărbați obezi era de 31,0% și 9,9%, respectiv. Prognozele prevalenței obezității la adulți (2010–2030) prezic că, în 2030, 35% dintre femeii vor fi obeze [13].

Rezultate asemănătoare au fost relatate în România, unde mai mult de jumătate de populație suferă de exces al masei corporale [14]. Un studiu recent care a cercetat prevalența obezității și a factorilor de risc asociați în populația generală a României [15] a arătat că 31,3% din participanți erau supraponderali, iar 21,3% - obezi. Într-un alt studiu epidemiologic din România (PREDATORR), care a evaluat prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderii, Obezității, dislipidemieii, hiperuricemieii și bolii cronice renale, prevalența obezității era de 31,4% [16].

Rezultatele studiului cu privire la obiceiurile alimentare au arătat că, în comparație cu participantele normoponderale, femeile obeze omit micul dejun, mănâncă mai mult spre sfârșitul zilei, mănâncă mai frecvent atunci când sunt obosite, stresate și au gustări nocturne. Unii autori, precum Berg et al [17] relatează că omiterea micului dejun este asociată cu obezitatea, ceea ce nu a fost confirmat de un alt studiu efectuat doar pe femeii [18]. Obiceiul de a mânca mai mult spre sfârșitul zilei, a fost asociată cu obezitatea la femeii [18], la fel ca și alimentarea în timpul nopții [17].

În studiul nostru nu a fost găsită nici o asocieră între consumul de băuturi carbogazoase și obezitate: 62% din femeile cu obezitate de gradul II și 52,9 % dintre cele cu obezitate de gradul III au relatat că consumă băuturi carbogazoase mai puțin decât o dată în săptămână, comparativ

cu 45,8% din persoanele supraponderale și 30,7% normoponderale. Consumul frecvent de fursecuri (3-4 ori/săptămână) a fost declarat de 17,6% dintre femeile cu obezitate de gradul III și doar de 3,85% femei cu masa corporală normală.

Obezitatea a fost asociată cu un consum redus de fructe și legume. Conform estimărilor din 2009, Republica Moldova avea un consum zilnic de 431 grame de fructe și legume per capita [19]. OMS recomandă consumarea a cel puțin 400 grame în fiecare zi [14], dar studiul nostru a arătat că, atât femeile normoponderale, cât și cele supraponderale și obeze consumă fructe și legume cu mult sub limita recomandărilor actuale. Datele noastre sunt comparabile cu cele ale lui Du et al [20], dar alți autori relatează o asociere inversă între consumul de fructe și obezitate. Femeile cu obezitate au relatat un consum zilnic de carne de 9,8, 17,2 și 11,8% (obezitate de gradul I, II, III respectiv), iar femeile fără exces ponderal nu consumă carne zilnic.

Femeile cu obezitate au declarat un consum redus de alcool. Asocierea între consumul de alcool și IMC nu este în prezent pe deplin clară.

Predispoziție genetică: 64% din persoanele obeze au anamneza agravată, și în 27% anamneza este agravată pe ambele linii genealogice, față de 6% normoponderali.

Petrecerea timpului în fața TV sau calculatorului mai mult de 4 ore se observă în lotul femeilor obeze - 6,5% și celor supraponderale - 15,4%, pe când în lotul femeilor normoponderale acesta deprindere nu se identifică.

În concluzie, datele studiului au arătat că prevalența obezității este importantă printre femeile din Moldova și au demonstrat diferențe între alimentația femeilor normoponderale și ale celor cu obezitate. Unele din ele ar putea fi modificabile și identificarea lor poate servi la prevenirea obezității în această categorie a populației.

#### Bibliografie:

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Obesity and overweight Fact sheet 311  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Centers for Disease Control and Prevention Overweight and obesity 2012. 2013,  
<http://www.cdc.gov/obesity/adult/causes/index.html>
4. Lenz M., Richter T., Mühlhauser I., The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood, *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Oct; 106(40): 641–648

5. Kokkoris P., Pi-Sunyer F. 2003 Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:895-914
6. Finucane M., Stevens G., Cowan M., et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557–567
7. Flegal K., Carroll M., Kit B., Ogden C. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–497
8. Momteiro C., Conde W., Popkin B., Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutrition A*. 2002; 5(1):105–112.
9. McLaren L., Martorell R., Kettel Khan L., Hughes M.L., Grummer-Strawn L.M. Obesity in women from developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 54(3):247–252. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600931
10. Campbell T., Campbell A. Emerging disease burdens and the poor in cities of the developing world. *J Urban Health*. 2007; 84(3 Suppl):i54–64. doi: 10.1007/s11524-007-9181-7
11. Strategia Națională De Sănătate Publică pentru anii 2014-2020 prin Hotărârea Guvernului nr.1032 din 20 decembrie 2013
12. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiologic Reviews*. 2007; 29(1):1–5. doi: 10.1093/epirev/mxm012
13. WHO Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 <http://apps.who.int/gho/data/view.main>
14. World Health Organization. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States. 2013
15. Roman G., Bala C., Creteanu G. et al. Obesity and Health-Related lifestyle factors in the general population in Romania: A cross-sectional study. *Acta endo (Buc)* 2015; 11: 64-72
16. Mota M., Mota E., Popa S., et al. The national study on the prevalence of diabetes mellitus, prediabetes, overweight, obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania – Final results. *Acta Diabetologica Romana* 2014; 40:24-26 (Abstract).
17. Berg C., Lappas G., Wolk A., et al. 2009. Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. *Appetite*, 52(1): 21–26. doi:10.1016/j.appet.2008.07.008. PMID: 18694791
18. Berteus Forslund H., Lindroos A., Sjostrom L., et al. Meal patterns and obesity in Swedish women-a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. 2002, *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(8): 740–747. doi:10.1038/sj.ejcn.1601387. PMID:12122550

19. FAOSTAT [online database]. Rome, Statistics Division of the Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013 <http://faostat.fao.org/>

20. Du H., Vander A., Boshuizen H., Forouhi N., Wareham N., Halkjaer J., et al. Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. 2010, *Am. J. Clin. Nutr.* 91(2): 329– 336. doi:10.3945/ajcn.2009.28191. PMID:20016015

### 1. Cercetarea particularităților tabloului clinic și paraclinic

O direcție de cercetare în cadrul proiectului este aprecierea particularităților clinice și paraclinice a femeilor obeze de vârstă fertilă. În studiul dat au fost incluse 88 femei cu vârsta medie de  $34,2 \pm 6,6$  ani. Persoanele au fost clasificate în 4 grupuri, conform indicelui de masă corporală (tab. 3.1).

Tabel 3.1

Repartizarea persoanelor investigate în grupuri, în dependență de IMC

	IMC	Masa	Talia	Vârsta
Normopondere	$21,2 \pm 2,4$	$58,1 \pm 4,3$	$168,4 \pm 2,9$	$35,8 \pm 5,03$
Obezitate gr.I	$31,5 \pm 2,5$	$90,1 \pm 6,5$	$168,6 \pm 3,9$	$35,6 \pm 6,07$
Obezitate gr.II	$37,4 \pm 1,9$	$103 \pm 3,1$	$165,5 \pm 2,1$	$34,6 \pm 7,9$
Obezitate gr.III	$46,6 \pm 7,7$	$135,7 \pm 24,9$	$169,8 \pm 6,4$	$31,7 \pm 6,01$

Obezitatea influențează debutul și evoluția bolilor metabolice prin implicarea țesutului adipos visceral cu efectele sale protrombotice, proinflamatorii și insulinorezistență. Cantitatea crescută de acizi grași liberi, face ca aceștia să concureze cu glucoza în metabolismul oxidativ din celulă. Adipocitul cu volum mare are capacitatea redusă de a stoca grăsimi, iar excesul ajunge în ficat, mușchi, celulă musculară netedă, celulă  $\beta$ . Crește fluxul hepatic de acizi grași, crește lipoliza intravasculară și efectul antilipolitic al insulinei [1,2]. Insulinorezistența duce la creșterea compensatorie a secreției de insulină pentru a menține nivelul glicemiei în sânge. Decompensarea secreției de insulină duce la creșterea glucozei postprandiale. Iar creșterea sintezei de glucoză la nivel hepatic, duce la creșterea glucozei preprandiale. Glucotoxicitatea și lipotoxicitatea afectează și mai mult sensibilitatea față de insulină, dar și secreția acesteia.

La persoanele incluse în cercetarea noastră la fel s-au observat dereglări ale metabolismului glucidic. Astfel, rezultatele investigațiilor paraclinice au semnalat deosebiri

semnificative ale valorilor medii ale glicemiei bazale la persoanele cu obezitate față de persoanele normoponderale ( $5,9 \pm 0,3$  vs  $4,3 \pm 0,1$  mmol/l;  $p < 0,001$ ). Valoarea insulinei bazale la persoanele cu obezitate a fost mult mai înaltă față de valoarea insulinei la persoanele normoponderale ( $18,5 \pm 0,9$  vs  $6,8 \pm 0,8$   $\mu$ U/ml;  $p < 0,05$ ). A fost apreciat indicele HOMA, care a confirmat prezența insulinorezistenței la persoanele cu obezitate vs cele cu masă corporală normală ( $4,7 \pm 0,3$  vs  $1,8 \pm 0,2$ ). S-a observat că indicele HOMA crește direct proporțional cu IMC, fiind un factor predictiv pentru diabet zaharat tip 2 la persoanele cu obezitate (fig 5). [12].

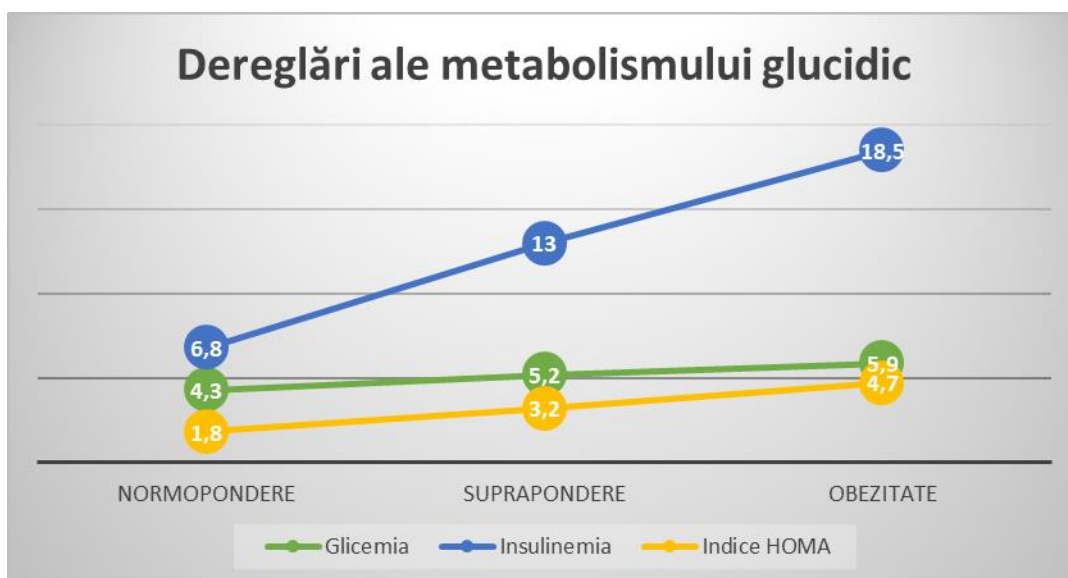


Figura 5. Deregări ale metabolismului glucidic.

Leptina și adiponectina sunt două adipocitokine cu rol major în reglarea homeostaziei metabolice și cardiovasculare.

Leptina este produsă de țesutul adipos și acționează direct la nivel de hipotalamus, reglând aportul alimentar și consumul energetic. Concentrația sa plasmatică este direct proporțională cu cantitatea de țesut adipos. Astfel, conform rezultatelor investigațiilor, nivelul leptinei la subiecții cercetați a fost: 35,5ng/ml – la persoanele cu obezitate gr.III, 24,7ng/ml – obezitate gr.II, 19,9ng/ml – obezitate gr.I, față de 8,2 ng/ml la persoanele normoponderale.

Adiponectina la fel este un hormon derivat din țesutul adipos, în special de țesutul adipos alb, secreția ei fiind modulată de către insulină, existând posibilitatea ca expresia ei să fie reglată de starea nutrițională. Ea este implicată în multiple funcții biologice ale organismului precum insulinorezistența, diabet, obezitate, boli cardiovasculare. Adiponectina stimulează oxidarea țesutului gras, cu scăderea nivelului acizilor grași și trigliceridelor la nivel tisular, ameliorând sensibilitatea către insulină.

Nivelul adiponectinei la persoanele supraponderale și obeze, comparativ cu cele normoponderale este mai mic, și tinde să crească odată cu pierderea greutatei corporale. Studiile

recente demonstrează că persoanele cu un nivel crescut al adiponectinei în sânge au un risc mai mic de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2. Rezultatele cercetării actuale denotă o valoare vădit scăzută a adiponectinei la persoanele cu obezitate față de normoponderali. Nivelul adiponectinei a fost: 16,9 ng/ml la persoanele cu obezitate de gr.III, 31,01ng/ml – obezitate gr.II, 30,8ng/ml – obezitate gr.I și 45,5 ng/ml la persoanele normoponderale.

Un alt indice care descrie insulinorezistența la persoanele cu obezitate este raportul leptină/adiponectină, nivelul căruia la fel crește direct proporțional cu IMC, fiind  $2,4 \pm 0,2$  la persoanele cu obezitate vs  $0,7 \pm 0,3$  la cele cu masă corporală normală. Figura 6.

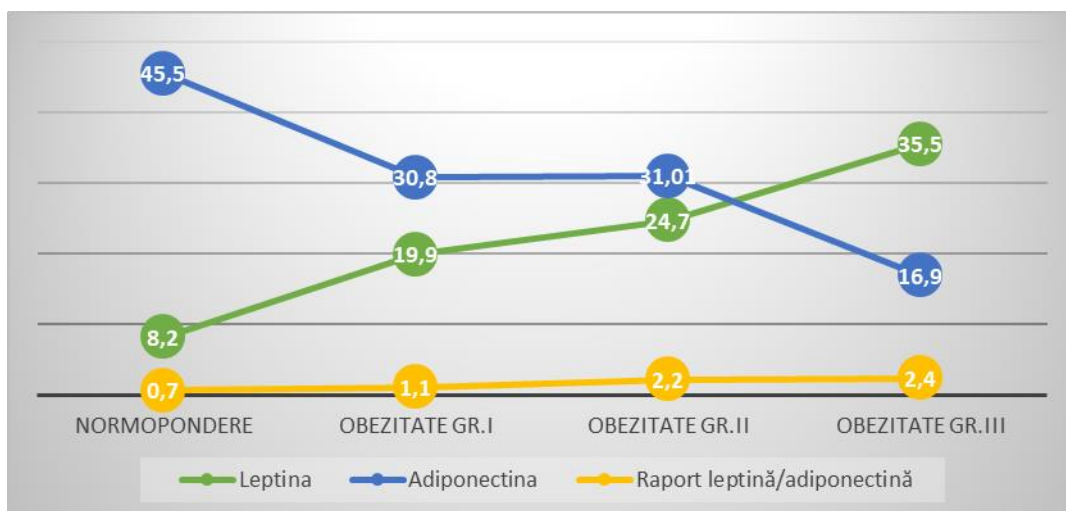


Figura 6. Leptina și adiponectina – markeri ai insulinorezistenței

Modificările metabolismului glucidic la pacienții cu obezitate influențează și parametrii metabolismului lipidic, crescând riscul pentru patologia cardiovasculară (aterogenitate). În ceea ce privește indicii lipidogramei, la persoanele cu obezitate s-a observat majorarea nivelului de colesterol total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și scăderea HDL-colesterolului. Evaluarea spectrului lipidic la persoanele obeze denotă valori crescute ale colesterolului total față de persoanele normoponderale ( $6,7 \pm 0,1$  vs  $5,1 \pm 0,3$  mmol/l), valori mai mari ale nivelului de LDL-colesterol ( $4,6 \pm 0,1$  vs  $3,8 \pm 0,1$  mmol/l) și trigliceride ( $2,9 \pm 0,1$  vs  $1,7 \pm 0,1$  mmol/l). În același timp, valorile HDL-colesterolului au fost mai scăzute la persoanele cu obezitate ( $0,7 \pm 0,05$  vs  $1,01 \pm 0,05$  mmol/l).

Vitamina D este un pre-hormon. Sursa primară de vitamina D este din sinteza la nivelul pielii, sub influența razelor UVB. Atât vitamina D<sub>2</sub>, cât și vitamina D<sub>3</sub> sunt hidroxilate de două ori pentru a deveni active și capabile să se lege de acestea receptorul către vitamina D (VDR). Prima hidroxilare are loc în ficat prin 25hidroxilază, formând 25 hidroxivitamină D (25(OH) Vit.D). Aceasta este forma principală circulantă a vitaminei D și este determinantul principal al statutului vitaminei D în organism.



Persoanele obeze au nivel mai scăzut al 25 OH vitamina D decât persoanele cu greutate normală, iar valoarea serică a acesteia corelează invers cu greutatea corporală, IMC și cantitatea de grăsime. La persoanele investigate, valorile medii ale 25 OH vitamina D sunt sub 12 ng/ml (20 – 50 ng/ml, nivel optimal), ceea ce indică o deficiență moderată.

Valoarea osteocalcinei la fel scăzută: sub 11,5 ng/ml (11-43ng/ml) fiind un indice de afectare a metabolismului osos, care în timp poate duce la osteoporoză.

S-a continuat investigații privind patologii endocrine de genă autoimună, în special, hipotiroidiei, care în mare parte se manifestă și prin exces ponderal.

Actualitatea cercetărilor problemei hipotiroidiei este condiționată și de răspândirea largă a formelor subclinice, de polimorfismul și ambiguitatea simptomelor somatice, vegetative și neuropsihice ale acestei patologii, de dificultatea depistării ei, mai ales, la etapele incipiente de evoluție, când clinic practic nu se conturează. Polimorfismul tabloului clinic acestei maladii este cauza adresării pacienților cu hipotiroidie medicilor de diferit profil medical.

Adaosul ponderal deseori se asociază cu apetit scăzut, dereglarea sintezei și degradării lipidelor, creșterea nivelului de trigliceride și lipoproteine de densitate scăzută, fapt ce creează premise pentru apariția și dezvoltarea aterosclerozei.

Hipotiroidia primară este o patologie polisistemică, care se caracterizează prin diferite dereglări endocrino-metabolice. Patogeneza dereglărilor metabolice în hipotiroidia primară este complexă și multifactorială. În hipotiroidia manifestă se atestă creșterea concentrației de colesterol total, LDL-C, apolipoproteină B, ca urmare a scăderii catabolismului LDL-C. Nivelul crescut de TSH corelează pozitiv cu nivelul colesterolului total, al trigliceridelor și al LDL-C. Aceste date au fost obținute în condiții standardizate și special ajustate (vârstă, obezitate, sexul). Au fost depistate corelații importante între TSH și indicii lipidici la pacienții cu masa corporală exagerată [8, 11]. S-a demonstrat că dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie depind de starea funcțională a ficatului. În ultimii ani, se studiază rolul hormonilor tiroidieni în apariția steatozei hepatice nonalcoolice. La pacienții cu steatoza nonalcoolică, prevalența hipotiroidiei este de la 15 la 36%. Unii autori consideră că hepatoza lipidică în hipotiroidie conduce la modificări metabolice care contribuie la sporirea riscului bolilor cardiovasculare [9, 11]. În acest aspect, s-a demonstrat că la pacienții cu hepatoză lipidică scade nivelul VLDL-TG.

Un alt aspect insuficient studiat este metabolismul aminoacizilor în corelație cu dereglările hormonale. Necesitatea studierii metabolismului aminoacizilor liberi la pacienții cu hipotiroidie a fost determinată de câteva considerente. Se știe că hormonii tiroidieni au o influență semnificativă asupra organismului uman, activând procesele fiziologico-metabolice vitale ale organismului, iar insuficiența lor dereglează considerabil metabolismul bazal, glucidic, lipidic, la fel și sistemele cardiovascular, respirator, gastrointestinal, nervos, muscular, statusul

psihic, totodată studiile privind metabolismul aminoacizilor, ca reglatori universali ai schimbului de substanțe și ai vitalității organismului uman sunt insuficiente. Însuși rolul aminoacizilor în patogenia hipotiroidiei nu este elucidat. Astfel, devine indiscutabilă posibilitatea determinării efectului insuficienței hormonilor tiroidieni asupra acestor procese, cât și transcripției genelor și asupra procesului de dereglare a sintezei proteinelor, prin studierea modificării profilului și conținutului aminoacizilor liberi în sânge.

S-a realizat un studiu propriu privind caracterul modificărilor conținutului aminoacizilor liberi sangvini pe care l-am considerat oportun și datorită faptului că aminoacizii liberi servesc ca indicatori ai metabolismului proteic, ai degradării și resintezei proteinelor.

Analiza preventivă a schimbării vectorului profilului și valorilor aminoacizilor proteinogeni la pacienții cu hipotiroidie a demonstrat că modificările acestor parametri, în linii generale au caracter individual, specific pentru fiecare pacient. Concomitent, au fost depistate și unele modificări ale indicilor studiați, tipice pacienților cu această nosologie (tab. 3.2).

Studierea profilului aminoacizilor și a concentrației fiecărui aminoacid în plasma sangvină ne-a permis divizarea grupurilor de pacienți în felul următor: 1) la 25% din pacienți conținutul majorității aminoacizilor avea un caracter descendent; 2) la 25% din pacienți – concentrația aminoacizilor era direcționată ascendent; 3) la 50% din persoanele cu hipotiroidie - valoarea numerică a aminoacizilor avea un caracter individual.

Tabelul 3.2

Conținutul aminoacizilor proteinogeni liberi și al produșilor finali ai metabolismului azotic la pacienții cu hipotiroidie și cu vectorul descendent, ascendent și caracter individual al modificării aminoacizilor

Aminoacizii	Conținutul, $\mu\text{mol}/100\text{ml}$			
	Controlul	Lotul I (vectorul descendent)	Lotul II (vectorul ascendent)	Lotul III (vectorul modificării individual)
Taurină	5,98 $\pm$ 1,03	3,31 $\pm$ 0,84*	10,27 $\pm$ 1,98*	5,13 $\pm$ 1,14
Ac.asparaginic	4,76 $\pm$ 1,01	5,50 $\pm$ 0,48	6,66 $\pm$ 2,11	3,82 $\pm$ 0,82
Treonină	7,63 $\pm$ 1,09	7,66 $\pm$ 2,51	14,66 $\pm$ 4,54*	10,55 $\pm$ 2,82*
Serină	9,52 $\pm$ 1,22	13,59 $\pm$ 2,44*	18,10 $\pm$ 5,27*	13,55 $\pm$ 2,48*
Asparagină	7,96 $\pm$ 1,57	6,84 $\pm$ 1,08	6,19 $\pm$ 1,69	9,46 $\pm$ 2,49
Ac.glutamic	19,53 $\pm$ 4,35	12,8 $\pm$ 7,87	22,60 $\pm$ 2,6	4,94 $\pm$ 1,31**
Glutamină	39,12 $\pm$ 5,59	18,51 $\pm$ 2,86**	49,55 $\pm$ 4,45*	17,14 $\pm$ 4,93**
Prolină	20,34 $\pm$ 3,51	8,91 $\pm$ 2,19**	19,20 $\pm$ 2,40	12,51 $\pm$ 2,88*

Glicină	17,48 ± 2,58	23,58 ± 2,18*	32,06 ± 10,70*	25,42 ± 2,17*
Alanină	23,47 ± 3,02	26,91 ± 3,39	41,33 ± 2,86**	35,04 ± 6,66*
Valină	18,13 ± 3,64	10,87 ± 3,05*	23,72 ± 4,18	16,47 ± 4,06
Cisteină	2,85 ± 0,46	0,71 ± 0,19**	5,82 ± 1,51*	4,03 ± 0,52*
Metionină	1,62 ± 0,31	1,07 ± 0,20*	1,29 ± 0,33	0,85 ± 0,19*
Izoleucină	7,94 ± 1,15	2,89 ± 0,89**	5,12 ± 0,93*	4,12 ± 1,10*
Leucină	11,96 ± 2,64	7,05 ± 1,99*	12,96 ± 1,58	8,84 ± 1,66
Tirozină	6,01 ± 1,17	3,63 ± 0,74*	7,03 ± 0,78	5,13 ± 1,04
Fenilalanină	5,72 ± 0,77	6,24 ± 1,04	8,77 ± 2,20*	5,94 ± 1,06
Triptofan	2,51 ± 0,44	2,17 ± 0,95	8,16 ± 1,91**	3,22 ± 0,17*
Lizină	21,54 ± 4,43	12,04 ± 2,07*	16,53 ± 3,11	15,08 ± 1,69*
Histidină	23,14 ± 3,63	7,22 ± 1,49**	7,48 ± 2,41**	7,23 ± 1,34**
Arginina	6,32 ± 1,22	10,36 ± 3,02	9,94 ± 1,68*	10,88 ± 2,94*
Ureea	452,13 ± 99,47	133,31 ± 31,72**	104,88 ± 30,94**	167,29 ± 56,22**
Amoniac	25,50 ± 5,07	27,18 ± 12,89	55,11 ± 10,15*	

Notă: veridicitatea deosebirilor vs. control - \* p<0,05; \*\*p<0,01.

În grupul de pacienți la care vectorul modificării concentrației majorității aminoacizilor proteinogeni avea caracter descendent s-a stabilit că, din cei 21 de aminoacizi studiați, la 11 din ei conținutul s-a micșorat, la 2 – conținutul a sporit, iar la 8 nu s-au produs schimbări semnificative.

Prin urmare, conținutul individual al valinei, cisteinei, izoleucinei, leucinei, lizinei, histidinei, taurinei, glutaminei, prolinei, metioninei, tirozinei și ureei a suportat o reducere veridică, în timp ce conținutul treoninei, fenilalaninei, acidului asparaginic, asparaginei, acidului glutamic, argininei, alaninei, triptofanului și amoniacului s-a menținut la limite normale, iar al serinei și glicinei – a sporit.

La pacienții din lotul II are loc sporirea conținutului sumar al grupelor funcționale de aminoacizi imunoactivi, glicogeni și neesențiali, pe când conținutul sumar al aminoacizilor proteinogeni, liberi, esențiali, cetogeni și cu conținut de serum nu se modifică considerabil. Sporirea conținutului de aminoacizi liberi aromatici (fenilalanina și triptofanul), precum și tendința spre sporire a celor cu catenele ramificate (valina, leucina) se explică, conform unor ipoteze, prin scăderea degradării acestor aminoacizi, ca rezultat al diminuării fermeților-cheie ce participă în acest proces și, ca urmare, are loc acumularea lor în sânge. O altă cauză poate fi dereglarea capacităților sistemului de transport al aminoacizilor aromatici și a aminoacizilor cu catenele ramificate, care concurează pentru unul și același sistem de transport al acestora în

țesuturi. Indicele Fisher este recunoscut ca indice autentic caracteristic sindromului encefalopatiei hepatice. Deși are loc o creștere semnificativă a aminoacizilor aromatici și o creștere nesemnificativă a celor cu catenele ramificate, valoarea indicelui Fisher a rămas în limitele normei, funcția ficatului la acest grup de bolnavi nu a fost deteriorată.

Creșterea valorilor majorității aminoacizilor proteinogeni, dezechilibrul spectrului de aminoacizi și al metabolismului azotat, în mare măsură, confirmă dereglarea la acești pacienți a proceselor anabolice, proceselor de sinteză a proteinelor, acizilor nucleici, fermenților, cofermenților, hormonilor și altor substanțe biologice active.

Era firesc să comparăm specificul spectrului aminoacizilor proteinogeni în parte la această categorie de pacienți cu hipotiroidie cu cel din grupul precedent, la care modificările concentrației aminoacizilor proteinogeni aveau un caracter descendent. Rezultatele comparației arată că vectorul modificării conținutului izoleucinei, histidinei și ureei este similar la ambele grupuri de bolnavi – vectorul fiind descendent, iar al serinei și glicinei – ascendent, ceea ce sugerează concluzia că mecanismele și cauzele transformării acestor aminoacizi sunt identice.

În al treilea grup de pacienți cu hipotiroidie, transformările profilului și concentrației aminoacizilor proteinogeni aveau preponderent caracter individual pentru majoritatea aminoacizilor. Numărul aminoacizilor, a căror cantitatea a sporit, al celor ce s-a micșorat, precum și numărul celor cu valori în limite normale este relativ egal.

Din cei 21 de aminoacizi proteinogeni, la acest grup de pacienți, 7 din ei: acidul glutamic, glutamina, prolina, metionina, izoleucina, lizina, histidina și ureea aveau valori reduse, 7 aminoacizi – valori majorate: treonina, serina, glicina, cisteina, alanina, triptofanul, arginina și amoniacul, iar 7 aminoacizi – taurina, asparagina, valina, tirozina, leucina, acidul asparaginic, fenilalanina, se mențineau în limite normale.

Specificul dereglării concentrației aminoacizilor proteinogeni la acest grup de pacienți cu hipotiroidie, probabil, este determinat de dereglarea redistribuirii aminoacizilor între organe și țesuturi, de perturbarea metabolismului intermediar al aminoacizilor, de instabilitatea activității fermenților-cheie, ce catalizează sinteza și degradarea proteinelor și aminoacizilor, de concurența pentru unul și același sistem de transport al aminoacizilor aromatici și al celor cu catena ramificată.

Analiza comparativă a particularităților transformării aminoacizilor proteinogeni la toate grupuri de pacienți cu hipotiroidie demonstrează că valorile numerice ale izoleucinei și histidinei scad, iar a serinei și glicinei sporesc. Aceste date confirmă faptul că vectorul modificării aminoacizilor menționați este similar pentru toți pacienții cu hipotiroidie, astfel au loc modificări ale proceselor de degradare și resinteză a unor proteine, precum și a unor aminoacizi proteinogeni similari, aceștia servind drept indicatori patognomonici ai hipotiroidiei.

Așadar, cercetările cu privire la cantitatea și spectrul aminoacizilor proteinogeni liberi la pacienții cu hipotiroidie au demonstrat că influența hormonilor tiroidieni asupra metabolismului azotat este considerabilă. Modificările profilului și conținutului de aminoacizi liberi în sânge și dereglările metabolismului azotat, determinate de insuficiența hormonilor tiroidieni, în viziunea noastră, au la bază următoarele mecanisme.

Diversele modificări ale spectrului și conținutului de aminoacizi sunt determinate, posibil, de durata diferită a evoluției și a stării de decompensare a maladiei, precum și de gradul insuficienței hormonilor tiroidieni.

Surplusul sau insuficiența aminoacizilor, la fel ca și dereglarea raportului dintre ei denotă un dezechilibru al metabolismului azotat.

Surplusul sau insuficiența unui sau altui aminoacid, în mod firesc, intensifică sau inhibă, în funcție de vectorul modificării acestora, procesele de sinteză a fermentilor, care, posibil și determină gradul de antrenare al aminoacizilor în diverse reacții metabolice: asimilarea atât a aminoacizilor, cât și a altor componente ale proceselor metabolice. Despre afectarea dezaminării oxidative a ficatului, ce duce la acumularea aminoacizilor, precum și disfuncția de transport a membranelor, ne putem da seama după micșorarea cantității produselor finale ale metabolismului azotic – ureei în sânge, fapt ce modifică raportul aminoacizilor separați. Drept urmare se dereglează sinteza proteinelor. În afară de aceasta, acest surplus de aminoacizi poate fi condiționat de deteriorarea activității aminoacizilor din ficat, din care cauză aminoacizii nu pot fi eliminați în volumul necesar și nu pot fi convertiți în glucoză, corpi cetonici, CO<sub>2</sub> și uree.

Sporirea valorilor numerice ale majorității aminoacizilor, precum și dezechilibrul spectrului lor denotă dereglările metabolismului acestora, inclusiv ale metabolismului azotat. Cauza sporirii conținutului majorității aminoacizilor la pacienții cu hipotiroidie poate fi: 1) intensificarea transaminării grupării aminice (-NH<sub>2</sub>) de pe un aminoacid pe un oxoacid, sub influența cofermentului, rolul căruia îl îndeplinește peridoxalfosfatul, cu formarea acidului aspartic; 2) diminuarea dezaminării aminoacizilor din cauza scăderii activității catalizante a oxidazelor și dehidrogenării, rezultând micșorarea indexului Fisher; 3) scăderea intensității activității aminoacid-decarboxilazelor.

Surplusul de aminoacizi se supune dezintegrării până la produsele metabolice finale – uree, CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>O cu degajare de energie.

Mușchii prezintă depozitul principal al proteinelor endogene, inclusiv al aminoacizilor esențiali, astfel ei joacă un rol deosebit în crearea fondului metabolic al aminoacizilor liberi.

Referitor la modificările aminoacizilor esențiali, Л.И. Нефедов et colab., menționează că acestea se datorează influenței a trei factori principali. Aminoacizii esențiali: leucina, lizina, treonina, izoleucina, fenilalanina joacă rolul de prim factor, căruia îi revin circa 39% în dispersia sumară a

fondului de aminoacizi. Poolul acestor aminoacizi se formează prioritar din contul hidrolizei endo- și exoproteinelor. De aceea, este evident că degradarea intracelulară a proteinelor și factorul alimentației au cel mai mare aport în dispersia sumară a aminoacizilor liberi în plasma sangvină. Cel de-al doilea factor (glutamina, valina, alanina, glicina, taurina) și al treilea factor (glutamatul, aspartatul) au influență cumulativă, comparativ cu primul factor, reflectând transformările intracelulare ale acestor combinații chimice, între care există o corelație pozitivă, iar concentrația lor controlează activitatea reacțiilor-cheie ale metabolismului intermediar. Un impact practic egal asupra acestor trei factori îl are concentrația în plasmă a cisteinei ce se datorează, probabil, semnificației acesteia în transportul aminoacizilor și participării ei în procesele de oxidare-reducere.

Cât privește modificarea conținutului ureei și a componentelor ce participă în formarea ei la pacienții cu hipotiroidie, vom menționa următoarele. Amoniacul se formează ca rezultat al transformării combinațiilor azotice, îndeosebi, a aminoacizilor, purinelor libere și a nucleotidelor pirimidinice. Sursa principală de  $\text{NH}_3$  o prezintă oxidarea glutamatului de către glutamatdehidrogenază, care se găsește în mitocondrii, citozolul ficatului și în alte țesuturi. În același timp, glutamatul este produsul principal al transaminării – mecanismul principal de îndepărtare a aminogrupelor aminoacizilor. Dezaminarea oxidativă a aminoacizilor, la fel, constituie o cale suplimentară de eliberare a amoniacului din ficat. Oxidazele L-aminoacizilor catalizează oxidarea tuturor aminoacizilor, cu excepția serinei, treoninei, acidului glutaminic și acidului asparaginic, iar îndepărtarea aminogrupei cisteinei, homoserinei și homocisteinei se catalizează de grupa dehidratazelor piridoxalfosfatdependente. În toate aceste reacții se formează  $\text{NH}_3$  și cetoacizi corespunzători.

Sporirea conținutului de  $\text{NH}_3$ , care servește ca substrat a sintezei ureei, poate fi determinată de deteriorarea mecanismului de neutralizare a acestuia, prin diminuarea funcției de detoxifiere a ficatului. Se inhibă cuplarea amoniacului cu acizii glutaminic și asparaginic în țesuturi și poate fi dereglată excreția  $\text{NH}_3$  prin urină.

Ureea, fiind produsul principal final al metabolismului azotat, se sintetizează în ficat din amine, se transportă prin sânge în rinichi și se excretă cu urină. Cota azotului total din urină constituie circa 90% din uree și nu mai mult de 6% din amoniac. Drept surse de sinteză a ureei servesc amoniacul și arginina. Ureea se formează exclusiv în ficat, acesta fiind unicul organ care conține arginază. Procesul de formare a ureei poate fi prezentat prin următoarea schemă:  $\text{NH}_3 \rightarrow$  carbamoylfosfat  $\rightarrow$  citrulină  $\rightarrow$  arginină  $\rightarrow$  ureea. Reacția este controlată de arginază. Jumătate din volumul de azot ce se utilizează la sinteza ureei și se include în componența ei, se obține în urma proceselor de transaminare a aminoacizilor în formă de aminoacid asparagina.

Formarea și excreția ureei prezintă mecanismul reglator de menținere a echilibrului de azot. Scăderea conținutului de uree în sânge la pacienții cu hipotiroidie atestă concomitent cu dereglările spectrului aminoacizilor, deteriorarea mecanismului de menținere a echilibrului de azot și a ciclului de formare a ureei. Mai mult ca atât, Кричевская А. А. et colab., consideră că, grație efectelor ureei (stabilizarea membranelor și altor efecte reglatoare), ureea poate fi atribuită la categoria protectorilor metabolici endogeni, necesari pentru adaptarea organismului către factorii mediului ambiant.

Conținutul redus de uree în sânge poate avea loc din cauza dereglării stării funcționale a ficatului, scăderii activității enzimei arginaza, ciclului de sinteză a ureei la una din etape, acțiunii reciproce a ornitinei cu carbamoilfasfatul, echilibrului hidro-electrolitic etc.

Pentru pacienții cu hipotiroidie este caracteristică sporirea la majoritatea pacienților nivelului argininei, amoniacului și scăderea conținutului de uree, fapt ce se datorează posibilitii dereglărilor legate de inhibarea activității arginazei, ce catalizează hidroliza argininei.

Conținutul înalt al amoniacului se datorează dezaminării oxidative, care este însoțită de formarea  $\text{NH}_3$  și cetoacizilor; de diminuarea fixării  $\text{NH}_3$  în țesuturi de către aminoacizii aspartic și glutamic cu formarea aminelor; de scăderea eliminării  $\text{NH}_3$  în formă de săruri de amoniu cu ureea; de micșorarea utilizării  $\text{NH}_3$  ca sursă pentru sinteza ureei în ficat; de defectarea fixării  $\text{NH}_3$  în ciclul ornitin de sinteză a ureei și a acidului uric.

Dereglarea spectrului și conținutului aminoacizilor liberi în sânge și a metaboliților finali ai metabolismului azotat -  $\text{NH}_3$ , ureea la pacienții cu hipotiroidie, reflectă dezorganizarea proceselor de degradare și resinteză a proteinelor – procese interdependente și concordate, în comparație cu acești indici la subiecții maturi sănătoși. Faptul că în toate loturile de pacienți cu modificări ale fondului majorității aminoacizilor, vectorul modificării concentrației unor aminoacizi era direcționat în sens contrar, demonstrează existența tulburărilor echilibrului anabolismului și catabolismului aminoacizilor, proceselor de degradare și resinteză a proteinelor, caracteristice organismului sănătos. Așadar, la pacienții cu hipotiroidie se dereglează atât procesele anabolice, cât și cele catabolice, totodată, la unii dintre ei, în funcție de modificările evidențiate, poate predomina fie degradarea intracelulară a proteinelor, fie resinteza acestora. În linii generale, luând în considerare cantitatea sporită de  $\text{NH}_3$  și cantitatea scăzută de uree, pe lângă conținutul sumar majorat al aminoacizilor, putem spune că la acest grup de pacienți se atestă preponderent catabolismului proteinelor. La pacienții cu hipotiroidie, cu conținutul sumar al aminoacizilor scăzut, iar concentrația  $\text{NH}_3$  nemodificată sunt diminuate procesele de degradare a proteinelor, pe când la pacienții cu conținutul  $\text{NH}_3$  sporit, poolul aminoacizilor, inclusiv al celor bicarbonici, care sunt o sursă de carbon și azot în sinteza aminoacizilor și a bazelor purinice și pirimidinice, aceste procese nu se modifică esențial, formarea ureei fiind

scăzută, atât procesele de degradare, cât și de resinteză a proteinelor, posibil, au loc la un nivel redus.

Analiza valorilor aminoacizilor inhibitori (taurina, glicina și acidul  $\gamma$ -aminobutiric) în lotul I (direcția vectorului ascendentă) a arătat creșterea tuturor acestor indicatori, în lotul II (direcția vectorului descendentă) – creșterea glicinei și a acidului  $\gamma$ -aminobutiric și scăderea taurinei, pe când în lotul III (schimbări nedirecționate) – cantitatea glicinei, ca și la celelalte grupuri de pacienți, sporește, iar a taurinei și  $\gamma$ -aminobutiricului se menține la nivelul controlului.

Analiza sumei generale a aminoacizilor inhibitori pe loturi de pacienți denotă sporirea indicilor în loturile I și III și menținerea cantității aminoacizilor inhibitori la lotul II de pacienți – cu modificări descendente ale poolului de aminoacizi.

Cercetările conținutului de aminoacizi excitanți în parte au permis de a stabili că asparagina nu a suferit schimbări esențiale la nici o categorie de pacienți cu hipotiroidie, iar nivelul glutaminei a scăzut la loturile II (direcția vectorului descendentă) și III (schimbări nedirecționate) și a crescut în lotul I (direcția vectorului ascendentă).

În urma studierii sumei aminoacizilor ce constituie grupa funcțională de aminoacizi excitanți, s-a depistat sporirea acesteia în lotul I de pacienți (direcția vectorului ascendentă), micșorarea în lotul III (schimbări nedirecționate), și menținerea poolului de aminoacizi excitanți la nivelul controlului în lotul II de pacienți (direcția vectorului descendentă).

În scopul determinării proceselor nervoase dominante cu caracter inhibitor sau excitant, la pacienții cu hipotiroidie, incluși în studiu a fost estimat raportul sumei aminoacizilor inhibitori/excitanți. Astfel, am remarcat sporirea acestui indice în toate cele 3 grupuri de pacienți: în lotul I (direcția vectorului ascendentă) până la  $1,15 \pm 0,18^*$ , în lotul II (vectorul aminoacizilor descendent) – până la  $1,55 \pm 0,44^*$ , iar în lotul III – până la  $2,60 \pm 0,36^*$ . În grupul de control acest indice alcătuiește  $0,89 \pm 0,11$ .

Așadar, la pacienții cu hipotiroidie primară predomină procesele neurofiziologice inhibitoare. Luând în considerare participarea aminoacizilor mediatori în reglarea interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, a sistemelor cardiovascular și respirator, a somnului și stării de veghe, a funcțiilor integrale ale creierului, a comportamentului etc., se poate concluziona că dereglările profilului și valorilor aminoacizilor mediatori, în mare măsură, determină apariția diverselor disfuncții ale sistemului nervos central și periferic și contribuie la dezvoltarea unor dereglări psihice.

Predominarea în componența aminoacizilor mediatori a aminoacizilor inhibitori și, ca urmare, a proceselor nervoase inhibitoare, dezvăluie cauza apariției la pacienții cu hipotiroidie a dereglărilor activității motorii, a reflexelor tendinoase, a statutului emoțional, a bradifreniei, somnolenței, scăderii memoriei, polineuropatiei, depresiei etc.



## Bibliografie:

1. Boudewijn Klop, Jan Willem F. Elte, and Manuel Castro Cabezas Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets Nutrients. 2013 Apr; 5(4): 1218–1240.
2. Un Ju Jung and Myung-Sook Choi, Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Int J Mol Sci. 2014 Apr; 15(4): 6184–6223)
3. Kershaw E.E., Flier J.S., Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2548-56.
4. Li Z., Wang P., Miao C., Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011;38(12):888–96.
5. Jéquier E1. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;967:379-88.
6. Golubović MV1, Dimić D, Antić S, Radenković S, Djindjić B, Jovanović M. Relationship of adipokine to insulin sensitivity and glycemic regulation in obese women- the effect of body weight reduction by caloric restriction. Vojnosanit Pregl. 2013 Mar;70(3):284-91.
7. Walsh J, Bowles S, Evans A. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017 Dec;24(6):389-394. doi: 10.1097/MED.
8. Vudu L. Tulburări metabolice asociate hipotiroidiei/Metabolic disorders linked to hypothyroidism. 42-lea Congresul național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Brașov, România, 2016, p. 73-75.
9. Pitorschi C., Vudu L. Steatohepatita nonalcoolică în practica endocrinologului. In: *Ziua Internațională a steatohepatitelor nonalcoolice, în cadrul proiectului Education Program for NASH (SUA, cu genericul: Boala ficatului gras nonalcoolic – de la modificarea stilului de viață, pînă la transplant hepatic. Curs intensiv interdisciplinar. Chisinau, Moldova. 12 iunie 2018, p.10*
10. Vudu, L. *Hipotiroidia primară (Aspecte clinico-patogenice, diagnostice și terapeutice)*. Chișinău: Tipografia ”Balacron”, 2017. 192 p. ISBN 978-9975-3170-1-6.
11. Pitorschi, C.; Vudu, S.; Vudu, L. Obesity as a risk factor for diabetes mellitus in young women, 10-13 mai 2018, MEDICALIS, Cluj-Napoca, România

## **Comorbidități asociate obezității.**

Obezitatea este o boală metabolică cu consecințe nefaste asupra stării de sănătate. Ea este asociată cu peste 30 de afecțiuni, influențând morbiditatea și mortalitatea populației. Bărbații cu

un IMC mai mare de  $30\text{kg}/\text{m}^2$  decedează de 2,5 ori mai frecvent decât semenii lor. Patologiile asociate obezității sunt hipertensiunea arterială, boala ischemică a cordului, diabetul zaharat tip 2, hiperlipidemia, bronhopneumopatia cronică obstructivă, boala varicoasă, artrite, în special la nivel coxofemural și genunchi, calculi biliari, sindrom de apnee în somn, accidente cerebro-vasculare. Asocierea diabetului zaharat tip 2 și obezității crește riscul de deces de 11 ori [1,2,3].

Tot mai cercetată recent este asocierea excesului ponderal cu maladiile oncologice. Datele relevă că fiecare 5 unități în exces a IMC la bărbați, reprezintă un factor de risc pentru adenocarcinomul de esofag, glandă tiroidă și intestin. La femei o astfel de corelație s-a observat pentru cancerul de endometriu, vezică biliară, cancer renal. Este descrisă și corelația pozitivă între obezitate și cancerul de prostată la bărbați și cancerul glandei mamare la femei. Mai mult, excesul ponderal este considerat a fi un factor de risc în dezvoltarea acestor maladii [4].

În perioada de realizare a proiectului a fost efectuat un studiu, care a inclus 734 pacienți cu diagnosticul de cancer renal histologic confirmat, care au fost tratați în Institutul Oncologic, Moldova, în perioada anilor 2013-2015. Variabilele examinate au fost vârsta, sexul și IMC. S-a observat un apogeu de afectare renală la vârsta de 63 ani, cu o prevalență a sexului masculin de 1,5:1. Astfel, 38% dintre persoanele examinate au fost cu un  $\text{IMC} < 25\text{ kg}/\text{m}^2$ ; 30% -  $\text{IMC} 25\text{-}30\text{ kg}/\text{m}^2$ ; 33% -  $\text{IMC} \geq 30\text{ kg}/\text{m}^2$ . Ponderele obezității a fost ușor crescută la sexul feminin, comparativ cu sexul masculin ( $P < 0,005$ ). Studiul a relatat un risc crescut de cancer renal la persoanele supraponderale și obeze [9].

De indicele masei corporale depinde și sănătatea viitoarei generații. Obezitatea influențează capacitatea reproductivă atât la femei cât și la bărbați. Adolescențele în vârstă de 18 ani cu un IMC mai mare de  $35\text{ kg}/\text{m}^2$ , prezintă dereglări de ciclu menstrual de 1,75 mai frecvent decât cele cu  $\text{IMC} 20\text{ kg}/\text{m}^2$ . Incidența infertilității la femeile cu un IMC mai mare de  $30\text{kg}/\text{m}^2$  este de 2,5 ori mai mare. Iar obezitatea mamei în timpul sarcinii crește riscul de dezvoltare a obezității la copil la vârsta de 2-7 ani [5,6].

Sindromul de apnee în somn (SAS) este unul foarte răspândit, dar rar diagnosticat și tratat. Asocierea acestor boli se completează reciproc prin mecanismele și consecințele sale. Diagnosticul SAS poate fi stabilit prin intermediul chestionarului Epworth [7].

Nu în ultimul rând, excesul ponderal implică ”dereglări” psihologice, cu izolare socială, diminuarea activității sexuale, complexitate, subapreciere de sine, depresie [88].

#### Bibliografie:

1. Lenz, M., Richter, T., Mühlhauser, I., *The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood*. Dtsch Arztebl Int. 2009 Oct; 106(40): 641–648.

2. Speakman, J., Goran, M., *Tissue-Specificity and Ethnic Diversity in Obesity-Related Risk of Cancer May Be Explained by Variability in Insulin Response and Insulin Signaling Pathways*. Obesity. 2010;18:1071-1078. doi: 10.1038/oby.2010.16.
3. Murphy, N.F., et al. *Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study)*. European Heart Journal. 2006;27(1):96-106. doi: 10.1093/eurheartj/ehi506.
4. Calle, E.E., *Obesity and cancer*. British Medical Journal 2007 Dec 1; 335(7630): 1107–1108.
5. Kulie, T., Slattengren, A., Redmer, J., *Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review* J Am Board Fam Med January-February 2011 24:75-85;
6. Rooney, B., Schauburger, C.W., Mathiason, M. A., *Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illnesses*. Obstet Gynecol. 2005 Dec;106(6):1349-56.
7. Carneiro, G., Zanella, M., *Obesity Metabolic and Hormonal Disorders Associated with Obstructive Sleep Apnea and Their Impact on the Risk Of Cardiovascular Events*. Metabolism. 2018 Mar 10. pii: S0026-0495(18)30074-X.
8. Wu, Y.K, Berry, D.C., *Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review*. J Adv Nurs. 2017 Nov 23. doi: 10.1111/jan.13511.
9. Pitserschi, C.; Pitserschi, A.; Vudu, L. "Obesity and renal cell cancer", 3-5 mai 2018, MEDESPERA, Chişinău, Moldova

### **Evaluarea profilului clinic și metabolic la copii cu obezitate**

Obezitatea este o afecțiune complexă, multifactorială, caracterizată prin creșterea greutatei corporale pe seama țesutului adipos, cu consecințe negative asupra sănătății fizice, mentale și reducerea duratei de viață. La nivel global, creșterea prevalenței obezității printre copii și adolescenți este una din cele mai alarmante probleme de sănătate publică, având amploarea unei pandemii, după raportul OMS 2016 se consideră boala secolului XXI [11].

Conform consensurilor actuale, definirea cazului de obezitate pe baza indicelui de masă corporală (IMC=greutatea în kilograme/înălțimea în m<sup>2</sup>) s-a adoptat și la copil. În baza noii definiții a obezității din cadrul ghidului clinic realizat în cadrul Societății Europene de Endocrinologie "Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention." (27 ianuarie 2017), IMC tinde să definească și gradul de severitate a bolii. Astfel, un IMC a cărui valoare se situează între percentile 85-95 definește supraponderalul, un IMC între percentile 95-99 definește obezitatea, iar un IMC peste percentile 99 sau un IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$  caracterizează obezitatea severă. [11].

Literatura de specialitate și studiile efectuate au semnalat o dublare a prevalenței obezității la copil în lume în ultimii 30 ani, atât în țările dezvoltate puternic industrializate, cât și în cele în curs de dezvoltare. După datele OMS în prezent pe glob sunt 12,7 mln. copii obezi, se presupune că în 2020 numărul acestora va crește până la 60 mln [3].

Situația este îngrijorătoare deoarece își pune amprenta asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor adult, având în vedere că, în majoritatea cazurilor, copilul supraponderal va deveni un adult cu obezitate, cu toate riscurile și complicațiile pe care aceasta le implică.

### **Factorii de risc ai obezității la copii**

Apariția excesului ponderal nu este doar rezultatul unui dezechilibru dintre aportul și consumul de calorii, ci și o consecință a interacțiunilor complexe între o multitudine de factori biologici, economici și sociali. Ereditatea intervine prin mecanisme poligenice, fiind identificate peste 250 gene sau de regiuni cromozomiale, influențând metabolismul general. În dezvoltarea copilului există trei faze critice pentru apariția obezității: faza intrauterină, influențată de disponibilitatea de nutrienți la mamă, prima copilărie, controlată de STH și de factori de creștere insulin-like și pubertatea, reglată de hormoni sexuali și STH. Factorii de mediu și socio-economici, printre care aportul caloric crescut, diminuarea activității fizice. Obezitatea este însoțită de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului lipidic, glucidic și proteic. Abuzul de lipide afectează metabolismul, scade utilizarea proteinelor și crește depozitarea de lipide în țesutul adipos. Reglarea greutății corporale se realizează prin centrii nervoși superiori, care controlează sistemele periferice implicate în balanța energetică, cu scopul de a adopta aportul la consum. Gravitatea complicațiilor survenite atribuie obezității importante valențe medicale și sociale, în timp ce elucidarea factorilor predispozanți, în timp util va permite preîntâmpinarea complicațiilor metabolice.

### **Complicațiile obezității la copii și adolescenți**

Scopul studiului constă în evaluarea factorilor de risc asociați excesului ponderal în perioada copilăriei.

**Materiale și metode.** A fost realizat un studiu observațional prospectiv care a cuprins 100 de copii supraponderali, care s-au adresat la secția consultativă a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală, (CA), circumferința șoldurilor, IMC (greutatea/înălțime<sup>2</sup>). Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor 6-18 ani, copii cu IMC > percentila 85%, copii cu CA > percentila 85 %, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa la studiu. Grupul control a constituit 100 copii cu greutatea normală. Fiecare copil a completat chestionarul care prevedea informații despre obiceiurile

alimentare, activitatea fizică, aspecte psiho-sociale, precum relațiile cu cei apropiați, anturajul familial, evaluarea respectului de sine.

Pacienții incluși în studiu au fost testați în vederea aprecierii valorilor presiunii arteriale, parametrilor metabolismului glucidic, statutului hormonal (TSH, FT4, FT3, Ac anti TPO, Ac anti TG) și indicatorilor biochimici precum colesterol, trigliceride HDL, LDL.

**Rezultate.** Copiii implicați în studiu, dintre care 65 fete și 35 băieți, au avut vârste cuprinse între 6-18 ani (vârsta medie: 12,47±2,458 ani) cu IMC > percentila 95, raportul fete:băieți fiind de 1:2, cu participarea liber conștientă. La evaluarea acestor copii s-au constatat prezența diverselor afecțiuni, apărute drept consecință a excesului ponderal.

#### *Consecințe psiho-sociale*

În baza analizei chestionarelor completate de copii incluși în studiu, s-a constatat că copiii obezi au avut mai frecvent semne de suferință psihologică decât copiii non-obezi, aceștia simțindu-se adesea inferiori în relațiile cu semenii. Printre devierile emoționale s-au evidențiat prezența sentimentului izolării față de colegi prin interrelații defectuoase, cum ar fi insulte, tachinări. Din cei 100 de copii chestionați, 84% exprimau diverse afectări ale stării emoționale, manifestate prin alterarea relațiilor sociale - 25%, reducerea respectului de sine - 85%, nemulțumire legată de siluetă 73%, tulburări de comportament alimentar (bulimie-6%).

Prezintă interes datele în cadrul unei meta-analize publicate în 2016 "Consecințele psihologice ale obezității la copii: comorbidități psihiatrice și metode de prevenire". Astfel anxietatea și depresia sunt manifestări frecvent întâlnite printre copii supraponderali, fiind în corelație directă cu IMC [2,13] Numeroase studii raportează asocierea între ADHD și obezitatea la copii. [1,13,16]. Excesul ponderal în copilărie este asociat cu alterarea relațiilor sociale, reducerea respectului față de sine, nemulțumire legată de siluetă, iar fetele sunt mai des afectate decât băieții. [17]. Tulburările de comportament alimentar sunt mai frecvent întâlnite în rândul fetelor cu exces ponderal, care dezvoltă destul de frecvent afecțiuni psihopatologice precum bulimia și anorexia nervoasă, acestea având adeseori consecințe dramatice în timp.

*Sindromul de apnee în somn* și tulburările respiratorii nocturne, manifestate clinic prin: sforăit, amigdale hipertrofiate și vegetații adenoide, somnolență în timpul zilei și efecte negative asupra capacității de învățare și memorare. În cadrul prezentului studiu a fost constatat că în 28% de cazuri motivul principal de îngrijorare a părinților copiilor supraponderali a fost repetarea epizoadelor de apnee în somn, iar în 21% de cazuri aceștia sufereau de vegetații adenoide și amigdale hipertrofiate.

Într-un studiu realizat pe un grup de copii supraponderali s-a observat că 46% dintre aceștia prezentau apneea în somn [6]. Cercetarea prin polisomnografie a unui grup de copii cu obezitate severă programați pentru chirurgie bariatrică denota o asociere de 55% a apneei în

somn și diverselor tulburări de somn [18]. Un studiu populațional recent ce a inclus 400 de copii cu vârste între 2-8 ani relevă că obezitatea a fost cel mai semnificativ factor de risc pentru apneea în somn, iar pentru fiecare unitate de IMC ce depășește percentila 95% riscul de apnee în somn crește cu 12%. Apneea în somn din cadrul obezității la copii se asociază cu deficite cognitive și de comportament [6]. Somnolența drept consecința a apneei în somn este un simptom frecvent întâlnit în rândul copiilor supraponderali aflați în perioada prepubertară [6]. Episoadele de hipoxemie din cadrul apneei în somn asociate obezității la copii condiționează vasoconstricție pulmonară și hipertensiune arterială pulmonară.

*Astm bronșic:* Din totalul de 100 copii examinați 7 % (5 băieți și 2 fete) sufereau de astm bronșic cu exacerbări frecvente. În cadrul unui studiu populațional de cohortă realizat pe copii supraponderali din statul Arizona s-a observat că creșterea IMC a fetițelor cu vârste cuprinse între 6-11 ani un risc crescut de a dezvolta astmul bronșic [5].

*Complicații și condiții cardiovasculare și metabolice* Obezitatea la copii, este asociată cu mulți factori de risc cardiovascular, în general, întâlniți și la adulți:

*Hipertensiune arterială* Valori crescute ale presiunii arteriale ce depășesc parametrii corespunzători vârstei analizate în conformitate cu tabele percentilice s-au constatat la 29 % (21 băieți și 8 fete) din cei 100 de copii cercetați. În 26 % valorile tensiunii arteriale majorate se asociază cu indexul HOMA-IR crescut  $\geq 3,0$ .

Relația obezității la copii și hipertensiunea arterială a fost examinată în cadrul mai multor cercetări, astfel într-un studiu european de cohortă valori crescute ale tensiunii arteriale (TA) prezentau circa 35,4% din copii supraponderali [15]. Mecanismele probabile ale hipertensiunii legate de obezitate includ rezistența la insulină, retenția de sodiu, creșterea activității sistemului nervos simpatic, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și modificarea funcției vasculare [17]. Activitatea sistemului nervos simpatic este crescută în obezitate, în special, activitatea simpatică a rinichilor și a mușchilor scheletici. Motivele probabile pentru supraactivarea sistemului nervos simpatic în obezitate includ hiperinsulinemia și/sau rezistența la insulină; creșterea leptinei, adiponectinei sau a altor adipokine. Hipertensiunea arterială în cadrul obezității este asociată cu retenția renală de sodiu. Motivele probabile prin care rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia pot crește tensiunea arterială includ un efect antinatriuretic al insulinei, creșterea activității sistemului nervos simpatic, răspunsuri exagerate la vasoconstrictorii endogeni, afectarea transportului cationic al membranei vasculare, afectarea vasodilatației endoteliale și proliferarea musculaturii netede vasculare sub influența insulinei.

*Profil lipidic modificat și risc aterogenic crescut* Statutul lipidic al celor 100 copii examinați a exprimat diverse devieri, astfel în 27% se constată valori majorate ale colesterolului,

valorile LDL > 150 mg/dl, iar HDL < 35 mg/dl și 29% cu valori crescute a trigliceridelor > 150 mg/dl.

Într-un studiu ce a inclus 228 de adolescenți (vârste cuprinse între 11 și 17 ani), IMC a fost corelat pozitiv cu trigliceride, TA sistolică, TA diastolică, IMC și raportul talie / șold, după ajustarea pentru vârstă, sex și înălțime. În aceeași populație, IMC a fost pozitiv corelat cu TA sistolică, puls, ritm cardiac, IMC și raportul talie / șold.

*Steatoza hepatică nonalcoolică* În lotul total de 100 copii examinați, în 34% de cazuri s-a determinat prezența valorilor crescute ALT  $\geq$  40 U/L, iar la USG o creștere a dimensiunii ficatului cu 7-10%, corelându-se cu IMC crescut  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>.

Steatoza hepatică nonalcoolică afecțiune cel mai adesea asimtomatică, reprezintă un factor de risc în decompensarea funcției hepatice (frecvență mare a cirozei hepatice și a carcinomului hepatic), agravarea tulburărilor cardiovasculare [15].

*Boala de reflux gastroesofagian* Din lotul total de 100 de copii cu obezitate 56% prezentau diverse simptome digestive precum: greață, disconfort sau dureri în epigastriu. La efectuarea FGDES în 27% de cazuri s-a constatat prezența bolii de reflux gastroesofagian. Un studiu realizat pe 264 de copii ce prezentau simptome ale prezenței gastroesofagian, s-a observat că 58% de copii sufereau de obezitate, comparativ cu 22% din grupa de control.

Numeroase afecțiuni au fost descrise în contextul obezității la copii și adolescenți. Cele mai frecvente sânt prezentate în tabelul 1. Din punct de vedere fiziopatologic, aceste boli pot fi grupate în două: -efecte datorate creșterii în dimensiune și greutate a masei adipoase, unde intră modificările de mecanică osteoarticulară, apnee în somn prin adipozitatea perifarangiană; -efecte datorate modificărilor metabolice induse de țesutul adipos. În această categorie pot fi descrise alte două subtipuri de modificări: modificări induse de secreții ale țesutului gras sau de transformarea secrețiilor hormonale în alte secreții; modificări induse prin reglajele legate de unitatea operațională hormon (ligand)-receptor, din care cea mai cunoscută este rezistența la insulină apărută prin fenomenul *down regulation*.

Tabelul 3.3

Riscurile induse de obezitate la copii.

<b>Metabolice</b>	Insulinorezistență, Diabet zaharat tip2, alterarea toleranței la glucoză, sindrom metabolic
<b>Cardiovasculare</b>	Hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară stângă, dislipidemie, ateromatoză precoce
<b>Hepatică</b>	Steatoză hepatică nonalcoolică
<b>Ortopedice</b>	Dureri lombare, luxații de șold, epifizioliza capului femural (la

	băieții obezi), genu varum, tibia vara, picior plat
<b>Psihologice</b>	Depresie, tulburări de comportament alimentar, reducerea stimei de sine, izolare socială, dificultăți de învățare.
<b>Endocrinologice și genitale</b>	Tulburări menstruale și sindrom de ovar polichistic
<b>Pulmonare</b>	Sindrom de apnee în somn, exacerbarea astmului bronșic
<b>Renale</b>	Proteinurie

**Concluzii.** La cohorta de copii obezi moldoveni printre complicațiile cele mai frecvente generate de obezitate sunt suferința psihologică, valori constant crescute ale tensiunii arteriale, afectarea statului lipidic, prezența sindromului de apnee în somn, acestea sunt în asociere cu indicii HOMA-IR crescut  $\geq 3$  și IMC  $\geq 28$  kg/m. Gravitatea complicațiilor survenite atribuie obezității și supraponderabilității importante valențe medicale și sociale, în timp ce elucidarea factorilor predispozanți în timp util va permite preîntâmpinarea complicațiilor metabolice

#### Bibliografie:

1. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(3):285–291. [[PubMed](#)]
2. Anderson SE, He X, Schoppe-Sullivan S, Must A. Externalizing behavior in early childhood and body mass index from age 2 to 12 years: longitudinal analyses of a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2010;10:49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
3. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:1063–8. [[PubMed](#)]
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Boalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650 [[PubMed](#)]
5. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:112–119. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
6. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep.* 2006, 1115-1134 [[PubMed](#)]
7. Bjornelv S, Nordahl HM, Homen TL. Psychological factors and weight problems in adolescents. The role of eating problems, emotional problems and personality traits: the Young-HUNT study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011;46(5):353–362. [[PubMed](#)]



8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1344–1349. [[PubMed](#)]
9. Cortese S, Isnard P, Frelut ML, et al. Association between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. *Int J Obes*. 2007;31(2):340–346. [[PubMed](#)]
10. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2273–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
11. Dennis M. Styne, Silva A. Arslanian. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2017) 102 (3): 709-757.
12. Duarte CS, Sourander A, Nikolakaros G, et al. Child mental health problems and obesity in early adulthood. *J Pediatr*. 2010;156(1):93–97. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
13. Dubnov-Raz G, Perry A, Berger I. Body mass index of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 2011;26(3):302–308. [[PubMed](#)]
14. Franklin J, Denyer G, Steinbeck KS, Caterson ID, Obesity and risk of low self-esteem: a statewide survey of Australian children, *Pediatrics*, 2006, 2481-2487. [[PubMed](#)]
15. Flynn MA, McNeil DA, Maloff B., et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations, *Obes Rev*. 2006; Suppl. 1:7-66, ISSN 1467-7881
16. Gibson LY, Byrn SM, Blair E, Davies EA, Jakobi P, Zubrick SR. Clusters of psychological symptoms in overweight children. *Aust N Z J Psych*. 2008;42:118–125
17. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Stanford K, Keck PE., Jr Psychiatric and metabolic characteristics of childhood versus adult-onset obesity in patients seeking weight management. *Eat Behav*. 2007;8(2):266–276. [[PubMed](#)]
18. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatric* 2009;123(1) : 13-18 [[PubMed](#)]

### **Disfuncția tiroidiană asociată cu obezitatea primară la copii și adolescenți**

Obezitatea, constituind o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutateii corporale pe seama țesutului adipos, este însoțită și de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului lipidic, proteic și glucidic și de o serie de comorbidități ca diabet zaharat tip 2, riscuri cardiovasculare, hepatice și gastrointestinale, insulinoresistența, complicații neurologice, ortopedice, pulmonare, reproductive, hormonale și chiar oncologice. Hormonii tiroidieni stimulează

lipoliza din țesutul adipos, scade nivelul colesterolului, crescând expresia receptorului LD, iar hormonii TSH și fT3, în special, influențează repartizarea țesutului adipos și raportul țesutului adipos subcutatnat/visceral [2,3,4].

Situația este îngrijorătoare deoarece își pune amprenta asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor adult, având în vedere că, în majoritatea cazurilor, copilul supraponderal va deveni un adult cu obezitate, cu toate riscurile și complicațiile pe care aceasta le implică.

Studiul dat prezintă o parte a unei cercetări complexe pe copii supraponderali, având ca scop evaluarea profilului metabolic pentru facilitarea predicției patologice. În contextul cercetării a fost apreciată funcția tiroidiană în relație cu excesul ponderal în perioada copilăriei.

A fost realizat un studiu observațional retrospectiv care a cuprins 100 de copii supraponderali, care s-au adresat la secția consultativă a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldurilor, s-a determinat IMC (greutatea/înălțime<sup>2</sup>). Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor 6-18 ani, IMC > percentila 85%, CA > percentila 85 %, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa la studiu. Desingul studiului a inclus: prelevarea probelor de sânge pentru evaluarea metabolismului glucidic (glicemia, TTG) și lipidic (cholesterol, trigliceride HDL, LDL) și aprecierea statutului hormonal (TSH, fT4, fT3, Ac anti TPO, Ac anti TG) cu examinarea USG glandei tiroide.

**Rezultate.** Copiii implicați în studiu, dintre care 65 fete și 35 băieți, au vârste cuprinse între 6-18 ani (vârsta medie: 12,47±2,458) cu IMC> percentila 95, raportul fete: băieți fiind de 1:2, cu participarea liber conștientă.

Din 100 de copii examinați, 27 prezentau creșterea valorii TSH 4,7-10 μIU/mL (val.ref. 0,4 - 4,0), valorile medii ale fT3 fiind de 7,5-8.0 pmol/L (val.ref 2.41-5.50); fT4 11.0-13,5 pmol/L (val.ref. 4,5-10,3 pmol/L). Valori ale TSH >10 μIU/ML au prezentat 2 copii, iar la 75 copii s-au determinat modificări ecografice de structură a glandei tiroide, manifestă prin hiperecogenitate, iar Ac anti TPO având valori crescute la 14 copii. (tab.1)

Tabelul 3.4

Statutul hormonal al copiilor incluși în studiu.

Statutul hormonal	Valorile medii
TSH	4.7-10 μIU/mL
fT <sub>3</sub>	7.5-8 pmol/L
fT <sub>4</sub>	11-13.5 pmol/L

La evaluarea profilului lipidic s-a constatat o prevalență a creșterii valorilor colesterolului 5,2-5,8 mmol/l, trigliceride 1,8-2,1mmol/l, remarcându-se o corelație cu valorile crescute TSH (fig.1).

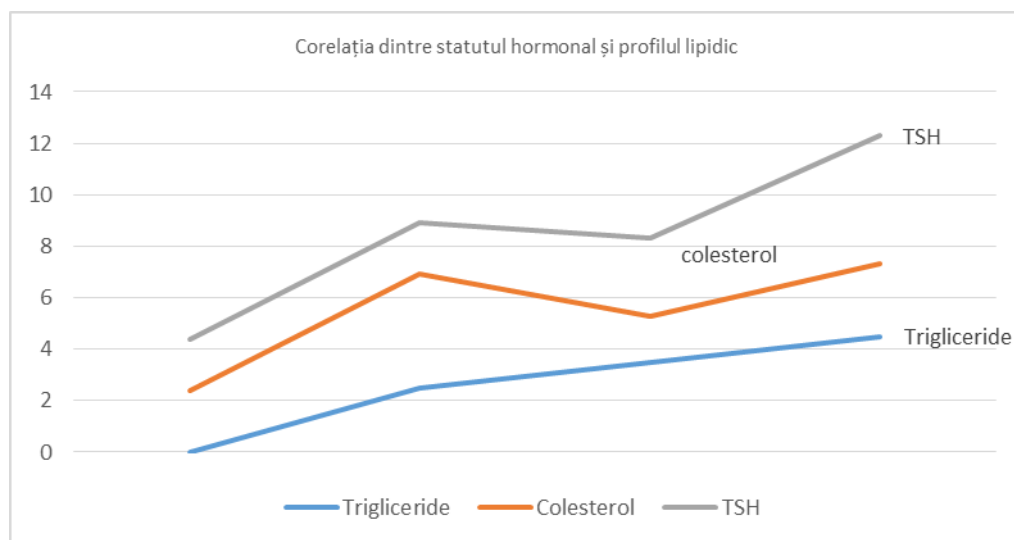


Fig. 1. Corelația dintre valorile TSH și profilul lipidic.

Toți copiii incluși în studiu au urmat un program complex de corecție a greutateii ce a inclus regim alimentar individualizat (reducerea aportului de glucide ușor asimilabile, grăsimi saturate, 5 mese/zi în porții mici, consumul legumelor proaspete și fructelor) și efort fizic gradat (4-5 reprize/zi a câte 10 min). La examinarea repetată peste 2 luni a parametrilor examinați, s-a constatat normalizarea valorilor TSH și FT3 la 15 copii care au reușit să scadă în greutate cu peste 15% din valorile inițiale.

**Concluzii:** Obezitatea primară alimentară se asociază frecvent cu disfuncția tiroidiană, în special, hipotiroidia primară subclinică, ce reprezintă o stare clinică reversibilă ca urmare a corecției greutateii corporale.

Bibliografie:

1. Dennis M. Styne, Silva A. Arslanian. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2017) 102 (3): 709-757
2. E. Roti, R Minelli and M Salvi. Thyroid hormone metabolism in obesity, *International Journal of Obesity*, (2000) 24, Suppl 2, S113-S115
3. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX 2003 Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:895–914
4. Reinehr T 2010 Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 316:165–171

**Nivelul vitaminei D la copiii cu obezitate primară**

Această lucrare reprezintă o altă parte a unui studiu complex pe copii supraponderali, având ca scop evaluarea profilului metabolic pentru facilitarea predicției patologice. În contextul cercetării a fost apreciată funcția tiroidiană în relație cu excesul ponderal în perioada copilăriei. Deși este clasificat ca un nutrient, vitamina D este descrisă ca un prohormon / hormon. Există două forme: vitamina D2 și vitamina D3. Vitamina D3 sau colecalciferol este produsă în urma iradierii provitaminei D3 (7dehidrocholesterol) în epidermă și dermă straturi ale pielii. Termenul "vitamina D" fără un indice se referă la vitamina D2, vitamina D3 sau ambele. Sursa primară de vitamina D este din sinteza pielii, deoarece există puține surse alimentare naturale. Atât vitamina D2, cât și vitamina D3 sunt hidroxilate de două ori pentru a deveni active și capabile să se lege de acestea receptorul de vitamina D (VDR).

Odată sintetizat, din producția renală sau locală, 1,25 (OH) 2D este transportat la VDR nucleară în țintă celulele.[6] VDR uman joacă un rol central în acțiunile biologice ale vitaminei D, deoarece reglează exprimarea numeroaselor gene într-o dependență în mare măsură de ligand mod.16 VDR, la activarea de către 1,25 (OH) 2D, formează un heterodimer cu receptori X de retinoid (RXR). Acești heterodimeri VDR-RXR se leagă elemente de răspuns ale vitaminei D ale mai multor gene, care au ca rezultat fie transactivarea, fie reprimarea aceste gene. [7]

De-a lungul copilăriei, vitamina D joacă roluri importante în homeostazia țesutului osos, creșterea / mineralizare. Deficitul de vitamina D în copilărie determină osteomalacia, ceea ce duce la creștere retardare și deformări scheletice (de exemplu, rahitism) . [8] Mai frecvent, însă, este o prezentare insidioasă a deficit de vitamina D, care poate împiedica copiii și adolescenții să atingă masa osoasă maximă și prezis înălțime. [9]

Există dovezi că vitamina D este necesară pentru multe alte procese celulare. În afară de organele responsabile de homeostazia calciului / fosfatului, VDR sunt exprimate într-o varietate de țesuturi și celule ca hepatocite, miococi, adipocite, celule p-pancreatice, și câteva celule imune, toate acestea sunt asociate cu obezitatea și complicațiile sale metabolice asociate. [6]

Cel mai bun indicator disponibil al statusului vitaminei D este concentrația serică de 25 (OH) D, 25 deși măsura în care această măsurare se referă sau servește ca predictor al rezultatelor de sănătate nu a fost pe deplin elucidată. În plus, nu există un acord general cu privire la serul necesar 25 (OH) D pentru a fi adecvat stare. De exemplu, Institutul de Medicină (OIM) definește deficiența de vitamina D, sau hipovitaminoza D, ca o concentrație serică 25 (OH) D <50 nmol / l (20 ng / ml), c în timp ce societatea Endocrine a sugerat că o concentrație de 25 (OH) D între 75 nmol / l și 250 nmol / l (30-100 ng / ml) este necesară pentru ca intervalul de concentrație intermediar de 52-72 nmol / L (21-29 ng / ml) clasificat ca "Insuficiente" . [11]

Se estimează în întreaga lume că prevalența hipovitaminozei D la copii și adolescenți este destul de largă, între 29% și 100% [12]

Mecanismele biologice prin care vitamina D influențează controlul glicemic în obezitate încă nu au fost determinate, dar se consideră că implică creșterea absorbției periferice / hepatice a glucozei, atenuarea de inflamație și / sau reglarea sintezei / secreției de insulină de celulele pancreatice. [13]

**Material și metode.** A fost realizat un studiu observațional retrospectiv care a cuprins 100 de copii supraponderali, care s-au adresat la secția consultativă a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldurilor, s-a determinat IMC (greutatea/înălțime<sup>2</sup>). Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor 6-18 ani, IMC > percentila 85%, CA > percentila 85 %, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa la studiu. Desingul studiului a inclus: prelevarea probelor de sânge pentru evaluarea metabolismului glucidic (glicemia, TTG), isulinemia indexul HOMA-IR și profilul lipidic (cholesterol, trigliceride HDL, LDL), 25-OH-Vit.D, PTH.

**Rezultate.** Copiii implicați în studiu, dintre care 65 fete și 35 băieți, au vârste cuprinse între 6-18 ani (vârsta medie: 12,47±2,458) cu IMC> percentila 95, raportul fete: băieți fiind de 1:2, cu participarea liber conștientă.

Din 100 de copii examinați, 89 prezentau valori scăzute a 25OH Vit.D 12-19 ng/ml

- IMC în mediu a constituit 30,04 kg/m<sup>2</sup>;
- valoarea a 25 (OH) vitamina D - 19,11ng/ml;
- PTH-67 pg/ml
- calciu ionic – 1,19 mmoli/l;
- fosforul – 1,4 mmoli/l;
- colesterol total – 3,97 mmoli/l;
- HDL – 1,15 mmoli/l;
- LDL – 2,03 mmoli/l;
- trigliceridele – 1,06 mmoli/l.
- HOMA-IR-2,9

#### **Concluzii:**

- Obezitatea primară la copii este asociată cu un deficit evident de 25(OH) vit.D.
- Necesitatea aprecierii nivelului 25(OH) vit.D la copii ce suferă de obezitate.
- Măsurile de scădere a greutateii corporale și corecție a nivelului 25(OH) vit.D reprezintă metode de profilaxie a tulburărilor metabolice și patologiei asociate obezității
- Stabilirea biomarkerilor metabolici la copilul supraponderal și obez va permite stratificarea riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament cu

elaborarea unui program de instruire nutrițională a copiilor în perioada școlară și prepubertară.

Bibliografie:

1. Li J, Byrne ME, Chang E, et al. 1 $\alpha$ ,25 Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;112:122–126.
2. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25hydroxyvitamin d(3)1 $\alpha$ hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:888–894.
3. Reinehr T 2010 Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 316:165–171
4. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D(2), vitamin D(3), and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:23–44.
5. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1631–1637.
6. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:123–133.
7. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:77–98.
8. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2006:376–395.
9. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:67–73.
10. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14:938–939.
11. Holick MF, Binkley NC, BischoffFerrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930

#### **4. Rezumat**

Proiect ”Obezitatea – aspecte clinico-metabolice, de profilaxie și tratament în condițiile Republicii Moldova”

Cuvinte cheie: obezitate, factori de risc, insulinorezistență

Obiectul studiului – persoanele cu obezitate

Scopul cercetării – abordarea complexă, interdisciplinară a obezității prin aplicarea metodelor hormonale, biochimice, clinice și instrumentale de diagnostic, în dependență de factorii de risc implicați, vârstă, sex și mod de viață.

Obiectivele proiectului – sunt determinate atât de incidența sporită a obezității în structura patologiilor endocrine, cât și de consecințele ample asupra stării de sănătate, rolul mutual al obezității în patologiile cardiovasculare, metabolice, neurologice și altele. Această cercetare poartă un caracter interdisciplinar implicând astfel de specialități ca endocrinologia, imunologia, fiziologia, cardiologia, neurologia. Obiective:

1. Studierea prevalenței și morbidității obezității.
2. Studierea factorilor de risc ai obezității specifici pentru persoanele din Republica Moldova.
3. Cercetarea particularităților tabloului clinic și paraclinic – dereglărilor sistemelor endocrin, imun și a metabolismului aminoacizilor la pacienții cu obezitate.
4. Evaluarea profilului genetic al obezității.
5. Elaborarea algoritmului de tratament în dependență de caracterul comorbidităților asociate obezității, măsurilor de profilaxie.

Rezultate obținute:

Prevalența obezității în Moldova este în permanentă creștere. În anul 2017 numărul persoanelor cu obezitate a crescut cu 8.632 față de 2015. Dintre persoanele cu obezitate examinate, ușor prevalează femeile (58%), majoritatea fiind din mediu rural.

A fost elaborat chestionarul privind ”Identificarea factorilor cu influență asupra masei corporale în Moldova”, care include 42 întrebări, inclusiv date antropometrice, caracteristici socio-demografice, obiceiuri alimentare, activitatea fizică, modificări fiziologice și patologice la femei, istoria scăderii ponderale, prezența altor boli, precum și remediile medicamentoase administrate. A fost acumulat materialul primar privind factorii de risc ai obezității, fiind efectuate deplasări în raioanele Moldovei (Comrat, Basarabeasca, Cimișlia, Cantemir, Orhei, Calarași, Ialoveni, Hâncești, Râșcani, Glodeni). Au fost interogate în baza chestionarului și examinate clinic peste 2300 persoane.

Sinteza datelor privitor la factorii de risc ai obezității relevă persistența obiceiurilor alimentare nesănătoase, petrecerea timpului în fața televizorului și calculatorului, antecedente eredocolaterale agravate.

Examinarea statutului hormonal și metabolic a femeilor obeze de vârstă fertilă relevă: tulburări ale metabolismului lipidic exprimate prin creșterea nivelului colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și scăderea nivelului HDL-colesterolului, constituind un factor de risc cardiovascular crescut; modificări ale metabolismului glucidic manifestate prin insulinorezistență marcată: indicele HOMA peste 4,7 și raportul leptină/adiponectină peste 2,4 la pacientele cu obezitate gr.III, ambii parametri crescând direct proporțional cu indicele masei corporale, fiind factori predictivi pentru diabet zaharat tip 2; la 50% din femeile examinate s-a determinat alterarea glicemiei bazale. Studierea metabolismului osos relevă valori scăzute ale osteocalcinei: sub 11,5 ng/ml (11-43ng/ml), care este un indice de afectare a metabolismului osos, ce poate fi folosit în diagnosticul precoce al osteoporozei.



A fost determinată creșterea incidenței obezității și în rândul copiilor. Printre factorii de risc pentru obezitate la copii au fost evaluați: implicarea factorilor de mediu și socio-economici, predispoziția genetică, comportamentul alimentar și intensitatea activității fizice.

Cele mai frecvente complicații ale obezității la copii sunt suferința psihologică, hipertensiunea arterială, sindrom de apnee în somn, dislipidemiile de tip aterogen.

La copiii cu obezitate s-au depistat perturbări ale axului tiroidă-hipofiză: în 27% cazuri – hipotiroidie latentă, 2% cazuri – hipotiroidie manifestă, în 14% cazuri – semne de afectare autoimună a tiroidei. Examinarea ecografică a tiroidei a relevat modificări morfologice în 75% cazuri. S-a observat o corelație directă între valorile crescute ale hormonului tirostimulant și indicii lipidogramei (nivel crescut al colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și nivel scăzut al HDL-colesterolului). În cazul asocierii obezității și hipotiroidiei latente la copiii cu obezitate, scăderea ponderală în rezultatul respectării unui program complex de corecție a greutateii, a dus la normalizarea statutului funcțional tiroidian-hipofizar.

La majoritatea copiilor cu obezitate (89%) s-a depistat un nivel scăzut al vitaminei D, ceea ce poate vorbi atât despre implicarea acesteia în etiopatogenia obezității, cât și despre afectarea metabolismului vitaminei D la copiii cu obezitate. S-a efectuat analiza a 6 tipuri SNPs, polimorfisme ale genelor implicate în insulinoresistență. Drept urmare nu s-a dovedit prezența corelației cu mutațiile în genele determinante ale rezistenței la insulină.

În baza rezultatelor cercetării au fost publicate: monografie - 1, capitol în culegere - 1, articole în reviste internaționale cu IF – 1; articole în reviste naționale recenzate - 16, teze ale comunicărilor științifice - 21.

Implimentarea rezultatelor obținute: Rezultatele studiilor sunt aplicate în procesul didactic al studenților, rezidenților, medicilor cursanți. Au fost organizate conferințe științifico-practice. Datele obținute vor contribui la elaborarea procedeeleor și măsurilor de profilaxie primară și secundară, vor constitui un suport suficient în prevenirea, scăderea morbidității și mortalității pacienților cu obezitate, ameliorând calitatea vieții.

Impact socio-economic: sporirea calității vieții, longevității, diminuarea ponderii afecțiunilor non-comunicabile (DALYs).

Domeniul de aplicare: Endocrinologie, Medicina clinică, Medicina de familie, Pediatrie, Fiziopatologie clinică.

## **5. Concluzii**

1. Prevalența obezității în Moldova este în permanentă creștere. În anul 2017 numărul persoanelor cu obezitate a crescut cu 8.632 față de 2015. Dintre persoanele cu obezitate examinate, ușor prevalează femeile (58%), majoritatea fiind din mediu rural.
2. Factori de risc pentru masa corporală crescută constituie: anamneza eredocolaterală agravată, în special pe ambele linii; obiceiuri alimentare nesănătoase precum: omiterea micului dejun, cina consumată după orele 19.00 și aportul alimentar exagerat în timpul acesteia, gustări nocturne frecvente, consumul de fursecuri, consum redus de fructe și legume, consumul zilnic de carne, aport alimentar crescut pe fondal de stres sau oboseală. Un alt factor de risc observat în rândul persoanelor cu exces ponderal a fost petrecerea timpului în fața TV sau calculatorului mai mult de 4 ore pe zi.
3. Tulburările metabolismului lipidic la femeile obeze de vârstă fertilă au fost exprimate prin creșterea nivelului colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și scăderea nivelului HDL-colesterolului, ceea ce constituie un factor de risc cardiovascular crescut.

4. Au fost depistate modificări ale metabolismului glucidic la femeile obeze de vârstă fertilă, manifestate prin alterarea glicemiei bazale și insulinorezistență marcată: indicele HOMA peste 4,7 și raportul leptină/adiponectină – peste 2,4 la la pacientele cu obezitate gr.III, ambii indici crescând direct proporțional cu indicele masei corporale, fiind factori predictivi pentru diabet zaharat tip 2.
5. A fost determinată valoarea scăzută a osteocalcinei la femeile obeze de vârstă fertilă (sub 11,5 ng/ml (11-43ng/ml)) care este un indice de afectare a metabolismului osos, ce poate fi folosit în diagnosticul precoce al osteoporozei.
6. Hipotiroidia provoacă modificări esențiale a spectrului și conținutului aminoacizilor proteinogeni, care în corespundere cu vectorul transformării conținutului majorității acestora au fost structurate în 3 grupe: cu caracter preponderent ascendent, descendent și individual, ceea ce denotă despre dezechilibrul metabolismului proteic și azotic. Caracteristic pentru toți pacienții cu hipotiroidie este scăderea valorilor numerice ale izoleucinei și histidinei și sporirea serinei și glicinei, similaritatea cărora poate servi ca indicatori patognomici ai hipotiroidie.
7. Modificarea conținutului aminoacizilor mediatori în parte la pacienții cu hipotiroidie are caracter individual, și numai a glicinei este direcționată ascendent la toți bolnavii. Pentru pacienții cu hipotiroidie este caracteristic predominarea sumei aminoacizilor inhibitori și a proceselor nervoase corespunzătoare. Sporirea valorii numerice a glicinei și a sumei aminoacizilor inhibitori pot servi ca indicatori specifici, nozologici ai hipotiroidiei.
8. A fost determinată creșterea incidenței obezității și în rândul copiilor. Printre factorii de risc pentru obezitate la copii au fost evaluați: implicarea factorilor de mediu și socio-economici, predispoziția genetică, comportamentul alimentar și intensitatea activității fizice.
9. Cele mai frecvente complicații ale obezității la copii sunt suferința psihologică, hipertensiunea arterială, sindrom de apnee în somn, dislipidemiile de tip aterogen.
10. La copiii cu obezitate s-au depistat perturbări ale axului tiroidă-hipofiză: în 27% cazuri – hipotiroidie latentă, 2% cazuri – hipotiroidie manifestă, în 14% cazuri – semne de afectare autoimună a tiroidei, iar examinarea ecografică a tiroidie a relevat modificări morfologice în 75% cazuri.
11. S-a observat o corelație directă între valorile crescute ale hormonului tirostimulant și indicii lipidogramei (nivel crescut al colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și nivel scăzut al HDL colesterolului) atât la persoanele adulte cu obezitate, cât și la copii.

12. În cazul asocierii obezității și hipotiroidiei latente la copiii, scăderea ponderală în rezultatul respectării unui program complex de corecție a greutateii, duce la normalizarea statutului funcțional tiroidian-hipofizar.
13. La majoritatea copiilor cu obezitate (89%) s-a depistat un nivel scăzut al vitaminei D, ceea ce poate vorbi atât despre implicarea acesteia în etiopatogenia obezității, cât și despre afectarea metabolismului vitaminei D la copii cu obezitate.

**6. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, NATO, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat**

1. Proiect bilateral moldo-român Chișinău-Timișoara "Creșterea capacității de cercetare genetică și genomică în dezvoltarea perinatală a copilului", UMF "Victor Babes", 2017.
2. Proiectul SAIN, "Etat de santé de la population des pays de la Région en rapport avec les caractéristiques nutritionnelles", AUF, coordonator UMF Iași 2017-2019.
3. Propunerea de proiect interdisciplinar și transfrontalier "Rețea transfrontalieră pentru cercetare și management al serviciilor medicale în domeniul Obezității și Diabetului", coordonator UMF Iași 2017-.

**LISTA**

lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare

– **monografii naționale**

- VUDU, L. *Hipotiroidia primară (Aspecte clinico-patogenice, diagnostice și terapeutice)*. Chișinău: Tipografia ”Balacron”, 2017. 192 p. ISBN 978-9975-3170-1-6.

– **articole din reviste cu factor de impact** **1,0-2,9**

CHIRITA-EMANDI, A., MUNTEANU, D., ANDREESCU, N., TUTAC, P., PAUL, C., VELEA, I. P., HLISTUN, V., BOICIUC, C., SACARA, V., VUDU, L., USURELU, N., PUIU, M. No clinical utility of common polymorphisms in IGF1, IRS1, GCKR, PPARG, GCK1 and KCTD1 genes previously associated with insulin resistance in overweight children from Romania and Moldova. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019, **32**(1), 33-39. ISSN 2018-0288. (IF: **1,086**).

- **articole din reviste cu factor de impact** **0,1-0,9**

VUDU, L. Hypothyroidism, psycho-neurological status and mediating amino acids. *The Way of Science*. 2019, 1(59), 75-77. ISSN 2311-2158. (IF: 0.543).

## articole din reviste naționale:

### ○ **categoria B**

1. ALEXA, Z., TERENTI, F. Depistarea timpurie a diabetului zaharat de tip 2: rezultatele screeningului, bariere și modalități de ameliorare. *Sănătate Publică, Economie și Management în medicină*. 2019, nr. 3(81), 7-10. ISSN: 1729-8687.
2. CAZAC, N., ALEXA, Z. Noi perspective asupra steatohepatitei nonalcoolice asociate diabetului zaharat de tip 2. *Sănătate Publică, Economie și Management în medicină*. 2019, nr. 3(81), 41-47. ISSN: 1729-8687.
3. MUNTEANU, D., HLISTUN, V., UȘURELU, N., VUDU, L. Evaluarea vitaminei D la copii cu obezitate primară. *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*. 2019, nr. 3(81), 66-69. ISSN: 1729-8687.
4. PETERSCHI, C., VUDU, S., VUDU, L. Modificările metabolismului glucidic la femeile obeze de vârstă fertilă. *Sănătate Publică, Economie și Management în medicină*. 2019, nr. 3(81), 76-79. ISSN 1729-8687.
5. PETERSCHI, C.; VUDU, S.; ZOTA, L.; VUDU, L. Pacientul cu obezitate în practica medicului de familie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, nr.1-2 (75-76)/2018, 53-57. ISSN: 1729-8687
6. VUDU, L.; ZOTA, L.; VUDU, S.; PETERSCHI, C. Hipotiroidia în practica medicului de familie: actualități în diagnostic și tratament. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, nr.1-2 (75-76)/2018, 57-62. ISSN: 1729-8687
7. VUDU, S.; PETERSCHI, C.; VUDU, L.; ZOTA, L. Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură. *Moldovan Journal of Health Sciences*, nr.3/2018, 68-74, ISSN: 2345-1467
8. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; BLANIȚĂ, D.; VUDU, L. Disfuncția tiroidiană asociată cu obezitatea primară la copii. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2017, nr.3 (73), 150-152, ISSN 1729-8687.
9. PETERSCHI, C.; VUDU, S.; VUDU, L. Obezitatea și metabolismul osos. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr.2 (54), 116-120. ISSN 1857-0011.
10. VUDU, L. Dereglările funcțiilor superioare ale creierului la pacienții cu hipotiroidie primară. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr.3 (55), 111-115. ISSN 1857-0011.
11. VUDU, S.; PETERSCHI, C.; VUDU, L.; ANESTIADI, Z. Obezitatea și obiceiurile alimentare la femeile din sudul Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr.3 (55), 105-108. ISSN 1857-0011.
12. VUDU, S., MARDARI, T., VUDU, L., PETERSCHI, C. Diabetul gestațional – factori de risc, screening și diagnostic. *Buletinul academiei de științe a moldovei științe medicale*. 2015, 1(46), 40-44. ISSN 1857-0011.
13. PETERSCHI, C., VUDU, L., VUDU, S. Importanța aprecierii markerilor autoimuni suprarenalieni în unele endocrinopatii autoimune. *Buletinul academiei de științe a moldovei științe medicale*. 2015, 1(46), 159-162. ISSN 1857-0011.
14. ALEXA, Z., CEBOTARI, I., ANESTIADI, Z., HAREA, D., ANESTIADI, V. Patologia tiroidiana indusa de tratamentul cu interferon. *Revista sănătate publică, economie și management în medicină*. 2015, 4(61), 52-55. ISSN 1729-8687.
15. ALEXA, Z., CASIEANCIUC, A., HAREA, D. Evoluția naturală a diabetului gestațional. *Buletin de perinatologie*. 2015, 2 (66), 70-74. ISSN 1810-5289.

16. STEPICO, E., VUDU, V. Conduita stomatologică – terapeutică la copiii cu patologii endocrine. *Medicina stomatologică*. 2015, 1 (34), 40-42. ISSN 1857-1328

○ **categoria C**

1. BLĂNIȚĂ, D.; HLISTUN, V.; MUNTEANU, V.; KRASKOWSKI, E.; BOER, R.; HALABUDENCO, E.; STRATILA, M.; BARBOVA, N.; UȘURELU, N. Hipotiroidismul congenital și rolul screeningului neonatal în diagnosticul precoce în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, 1(58), 130-135. ISSN 1857-0011.
2. MUNTEANU, D.; STAMATI, A.; PALII, I.; REVENCO, N.; UȘURELU, N.; VUDU, L. Complicațiile obezității la copii și adolescenți. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, 1(58), 26-29. ISSN 1857-0011.
3. VUDU, S.; PETERSCHI, C.; VUDU, L. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogenază. *INFO-MED, Oncologie generală*. 2017 nr.2 (30), 13-19. ISSN 1810-3936.
4. VUDU L. Hipotiroidismul în practica medicului oncolog. *INFO-MED, Simpozion Național de Oncologie cu participare internațională „Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistarea precoce și tratamentul tumorilor” dedicat aniversării de 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie a USMF “N. Testemițanu”, 2016, vol. 28 (1), p. 105-108. ISSN 1810-3936*

– **articole în culegeri (naționale / internaționale)**

ВУДУ, Л. Сердечно-сосудистые нарушения при первичном гипотиреозе. In: *Материалы XIII Международного симпозиума. Фундаментальные и прикладные проблемы науки*. 2018, стр. 150-154, УДК 531:532:533:62

**contributie la culegere**

VUDU, L., PETERSCHI, C. Alimentation equilibree dans le diabete. In: "GUIDE DE BONNES PRATIQUES: Nutrition adéquate, la sécurité alimentaire et le changement de comportement alimentaire." 2019. P.97-101, 99-104.

– **Rapoarte publicate / Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale / internaționale)**

○ **Internaționale**

1. PETERSCHI, C.; PETERSCHI, A. Obesity and renal cell cancer. In: The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera Abstract Book, Chisinau, Moldova. 3-5 mai 2018, p.40.
2. PETERSCHI, C.; VUDU, S. Steatohepatita nonalcoolică în practica endocrinologului. In: Ziua Internațională a steatohepatitelor nonalcoolice, în cadrul proiectului Education Program for NASH (SUA, cu genericul: Boala ficatului gras nonalcoolic – de la modificarea stilului de viață, până la transplant hepatic. Curs intensiv interdisciplinar. Chisinau, Moldova. 12 iunie 2018, p.10
3. MUNTEANU, D.; PALII, I.; STAMATI, A.; REVENCO, N.; UȘURELU, N.; VUDU, L., Factorii de risc ai obezității la copii, 15-17 mai 2018, Iasi, Romania;
4. PETERSCHI, C.; VUDU, S.; VUDU, L. Obesity as a risk factor for diabetes mellitus in young women, 10-13 mai 2018, MEDICALIS, Cluj-Napoca, România
5. ANESTIADI, V. Îmbătrânirea și factorii hormonalii ce influențează aterogeneza la femeile cu diabet zaharat. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, nr.1-2 (75-76)/2018, 50. ISSN: 1729-8687 (Conferință națională cu participare internațională)

6. MUNTEANU D.; UȘURELU N.; BLANIȚA D.; VUDU L. Funcția tiroidiană în cadrul obezității primare la copii și adolescenți. *A-XXX-a Conferință Națională cu Participare Internațională –Zilelele Pediatriei Ieșene "N.N. Trifan", Volum de Rezumate*, Iași, România, 2017, p.86.
7. MUNTEANU D.; UȘURELU N.; CHIRIAC A.; VUDU L. Evaluarea nivelului 25(OH)vitamina D la copii cu obezitate primară. *Acta Endocrinologică. The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, volum XIII, Supplement 1*. Cluj Napoca, România, 2017, p.52.
8. MUNTEANU D.; UȘURELU N.; SACARA V.; VUDU L. Disfuncția tiroidiană în cadrul obezității primare la copii și adolescenți. *Revistă Progrese în Pediatrie, Volum de prezentări, postere și rezumate*. 2017, p.92. ISBN 978-973-162-171-5.
9. MUNTEANU D.; UȘURELU N.; VUDU L. The diet in weight loss in obese children. *World Congress on Nutrition and Obesity Prevention Source*. Barcelona, 16-18 November 2017, p.105.
10. PĂLĂRIE N.; PASENCO. T.; VUDU L. Role of optical coherence tomography in diabetic macular edema screening. *European Journal of Ophthalmology. Abstracts from the 27th Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Eye Complications Study Group (EASDec)*. Budapest, Hungary, 25-27 May 2017, p.118, ISSN 1120-6721.
11. VUDU L. Dinamica manifestărilor clinice ale hipotiroidiei primare sub influența tratamentului. *Acta Endocrinologica. The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, volum XIII, Supplement 1*. Cluj Napoca, România. 2017, p.137-138. ISSN 0001-5598
12. VUDU L. Эмоциональная, поведенческая и нервно-психическая феноменология у больных гипотиреозом. *XIII Международный Междисциплинарный Конгресс Нейронаука для Медицины и Психологии*. Судак, Крым, Россия, 2017, p.118-119.
13. VUDU L., GROPPA L., RADU I. Polimorfismul acuzelor din partea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie. *Acta Endocrinologica. The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, volum XIII, Supplement 1*. Cluj Napoca, România. 2017, p.149-150. ISSN 0001-5598.
14. MUNTEANU D. "Obezitatea la copii – particularități ale metabolismului în diferite perioade de vârstă". Volum de rezumate Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan" cu participare internațională, ediția a XXIX-a, 2016, Iași, 20-22 octombrie.
15. ВУДУ Л. Функционально-адаптивный потенциал сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом. *Научные Труды V Съезд физиологов СНГ, V Съезд биохимиков России. Actae Nature, СПЕЦВЫПУСК том I*, 2016, 109. ISBN 978-5-9902238-4-4.
16. PALARIE N., PASENCO T., VUDU. L. First diabetic eye screening program in Moldova – 2 years results. 26th Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Eye Complications Study Group (EASDec) Manchester, UK, 2016 June 23-25, *Eur J Ophthalmol* 2016; 26 (4), e101, ISSN 1120-6721.
17. VUDU, L. Cognitive impairment in patients with hypothyroidism. XI International interdisciplinary congress Neuroscience For Medicine And Psychology. 2015,117-118.

- **Naționale**

1. MUNTEANU D., UȘURELU N., VUDU L. Hipotiroidia primară subclinică și obezitatea primară la copii. *Conferința Internațională de Pediatrie în contextul Anului Nicolae Testemițanu, organizată de către Societatea de Pediatrie din*



- **Comunicări orale:**

- în străinătate:

- a. CERNELEV, V.; ALEXA Z. XX male syndrome – diagnosis and management. În: Atelierul de Endocrinologie Pediatrică, Târgu Mureș România. 2017. Program-invitație, p.2;
- b. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; CHIRIAC, A.; VUDU, L.. Evaluarea nivelului 25(OH)vitamina D la copii cu obezitate primară. În: Acta Endocrinologică. The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, 2017. Program-invitație, p.8;
- c. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; BLANIȚA, D.; VUDU, L. Funcția tiroidiană în cadrul obezității primare la copii și adolescenți. A-XXX-a Conferință Națională cu Participare Internațională –Zilele Pediatriei Ieșene "N.N. Trifan", 2017. Program-invitație, p.27
- d. MUNTEANU, D. "Obezitatea la copii – particularități ale metabolismului în diferite perioade de vârstă" Conferința Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan" ediția a XXIX-a Iași, 2016 octombrie 20-22.

- în țară:

- a. CAZAC. N, ALEXA, Z. Noi provocări în steatohepatita nonalcoolică: scăderea ponderală și medicația antidiabetică. Ziua internațională a steatohepatitelor nonalcoolice ediția II, 18 iunie 2019. Chișinău 2019.
- b. MITREANU, E., VUDU, L., PETERSCHI, C. Factori de risc ai obezității la adulți în Republica Moldova. In: Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 15-18 octombrie 2019. Chișinău 2019.
- c. MUNTEANU, D. Factorii de risc ai obezității primare la copii. In: Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 15-18 octombrie 2019. Chișinău 2019.
- d. VUDU, L. Obezitatea: realitatea și paradoxuri. Al II-lea Congres al Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova cu participare internațională. 5.10.2019.
- e. MUNTEANU, D. Evaluarea nivelului vit, D la copii cu obezitate primară. In: Conferința științifică consacrată Zilele USMF „N. Testemițanu”, 19.10.2017, p.27
- f. PETERSCHI, C.; PETERSCHI, A. Obesity and renal cell cancer. In: The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. Chisinau, Moldova. 3-5 mai 2018. Program-invitație.
- g. PETERSCHI, C.; VUDU, L. Algoritm de diagnostic al persoanei cu obezitate. In: Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din RM. Chișinău, Moldova, 18 mai 2018, Program-invitație.
- h. PETERSCHI, C.; VUDU, L. Metabolismul glucidic la femeile obeze de vârstă fertilă. In: Conferința științifică consacrată Zilele USMF „N. Testemițanu”, 19.10.2017, p.27
- i. PETERSCHI, C.; VUDU, L. Factori de risc ai obezității la persoanele din sudul Moldovei. In: Expoziția MoldMedizin & MoldDent la MOLDEXPO, Chisinau, Moldova. 12-13.09.2018. Program-invitație.
- j. VUDU, L., GUZUN, E., Forma liberă a vitaminei D – cea mai exactă metodă de apreciere în obezitate și nu numai... Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din RM, Chisinau, Moldova. 18.05.2018. Program-invitație.

- k. VUDU, L., Modificările sistemului cardiovascular în hipotiroidie. Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din RM, 08.09.2018.
- l. VUDU, L., Thyroid hormones and the heart. In: Interdisciplinary platform to discuss the optimal care for multi-morbid patients in the field of Cardiology, Rheumatology and Endocrinology. Chișinău, Moldova. 12-13 octombrie 2018. Program invitație.
- m. VUDU, L., Unde ne aflăm în tratamentul hipotiroidismului? Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din RM, 10.11.2018.
- n. PETERSCHI, C.; VUDU, L. ”Algoritmul de diagnostic al persoanei cu obezitate”, 18 mai 2018, Societatea Medicilor Endocrinologi, Chișinău, Moldova.
- o. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; VUDU, L. Hipotiroidia primară subclinică și obezitatea primară la copii. În: *Conferința Internațională de Pediatrie în contextul Anului Nicolae Testemițanu, organizată de către Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Societatea Română de Pediatrie*, 2017, Program-invitație, p. 3.
- p. PETERSCHI, C.; VUDU, S.; VUDU, L. Obezitatea și metabolismul osos. În: *Zilele Universității și Conferința științifică anuală, consacrate aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, 2017, 16-20 octombrie. Program-invitație, p. 28.
- q. PETERSCHI, C.; VUDU, S.; VUDU, L. Particularitățile clinice și paraclinice ale obezității în structura patologiilor endocrine – datele secției endocrinologie. În: *Conferința Aniversară a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” la 200 ani de la fondare*. Chișinău 2017. Program-invitație, p. 6.
- r. VUDU, L. Actualități în diagnosticul și tratamentul hipotiroidiei. În: *Conferința Aniversară a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” la 200 ani de la fondare*. Chișinău 2017. Program-invitație, p. 6.

- **Postere:**

- a. În străinătate:

- a. EȘANU, V.; PALII, I.; EȘANU, V.; GAVRILIUC, N.; PÎRȚU, L.; MUNTEANU, D.; ”Comportamente legate de factorii de risc perinatali, sociodemografici și parentali asociate cu sindromul metabolic la copii cu vârsta 10-18 ani”, 17-19 mai 2018, Congresul de Cardiologie Pediatrică, Iași, România.
- b. VUDU, L. Neuro-psyhic and vegetative disorders in primary hypothyroidism. In: International Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”, Sudak, Crimea, Russia. May 30-June 2018, стр. 48
- c. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; SACARA, V.; VUDU, L. Disfuncția tiroidiană în cadrul obezității primare la copii și adolescenți. În: *Conferința națională de pediatrie*. București, 5-8 aprilie 2017. Program-invitație, p.31.
- d. MUNTEANU, D.; UȘURELU, N.; VUDU, L. The diet in weight loss in obese children. In: *World Congress on Nutrition and Obesity Prevetion Source*, 16-18 November 2017, Barcelona, Spain. Program-invitație, p.10.
- e. VUDU, L. Эмоциональная, поведенческая и нервно-психическая феноменология у больных гипотиреозом. В: *XIII Международный Междисциплинарный Конгресс Нейронаука для Медицины и*

*Психологии*, Судак, Крым, Россия, 2017. Научная Программа: стр. 34.

f. VUDU L., FEDAS V. Incidența și prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova 2005-2014. Al 10-lea CONGRES ANUAL al ASOCIAȚIEI MEDICALE ROMÂNE, Academia Română, București. 2016 aprilie 25-27.

b. În țară:

g. VUDU, L. Bazele patogenetice ale manifestărilor clinice în hipotiroidie primară. În: *Zilele Universității și Conferința științifică anuală, consacrate aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, 2017, 16-20 octombrie. Program-invitație, p. 28

h. VUDU L., LACUSTA V., ANESTIADI Z. Dinamica indicilor hormonal-metabolici la pacienții cu hipotiroidie primară sub influența diferitor tratamente. În: *Conferința științifică consacrată Zilele USMF „N. Testemițanu”*, 2016, octombrie 18-21.

### Anexa nr.3

#### Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

##### I. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 cuvinte)</i>
I.	<p>1. <i>Sistematizarea și analiza factorilor de risc pentru obezitate.</i></p> <p>2. <i>Determinarea particularităților clinico-paraclinice prin dozarea leptinei, insulinei, C-peptidului, parametrilor metabolismului lipidic, aminoacizilor, glucidic, sistemului osos la persoanele adulte.</i></p>	<p><i>S-au efectuat studii multidirecționale privind determinarea factorilor de risc, modificările metabolice, hormonale, instrumentale la copii și persoanele adulte cu obezitate.</i></p> <p><i>Au fost determinați factorii de risc pentru obezitate: obiceiuri alimentare nesănătoase, petrecerea timpului în fața televizorului și calculatorului, antecedente eredocolaterale agravate, ș.a.</i></p> <p><i>La examinarea statutului hormonal și metabolic a femeilor obeze de vârstă fertilă s-au depistat tulburări ale metabolismului lipidic care prezintă risc cardiovascular crescut; modificări ale metabolismului glucidic, ceea ce constituie un factor de risc pentru diabet zaharat tip2; alterarea metabolismului osos,</i></p>

3. Sinteza literaturii privind metodele existente de tratament.	crescând riscul pentru osteoporoză. A fost evaluat profilul clinic și metabolic al copiilor cu obezitate. S-au depistat perturbări ale axului tiroidă-hipofiză: cu tendință spre micșorarea funcției tiroidiene. Au fost determinate cele mai frecvente patologii asociate la copii cu obezitate: hipertensiunea arterială, sindromul de apnee în somn, suferința psihologică, dislipidemiile de tip aterogen. A fost studiat nivelul vitaminei D la copiii cu obezitate, la majoritatea fiind scăzut. Nu s-a dovedit prezența corelației cu mutațiile în genele determinante ale rezistenței la insulină.
4. Evaluarea profilului clinic și metabolic la copiii cu obezitate.	
5. Determinarea unor factori genetici la copii cu obezitate.	

## II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (pînă la 200 de cuvinte)

Au fost obținute noi cunoștințe referitor la răspândirea obezității, factorilor de risc specifici Republicii Moldova, ce vor dezvălui ponderea obezității în structura morbidității generale.

A fost determinat tabloul clinic, hormonal-metabolic, neuro-psihic ale persoanelor cu obezitate de diferită vârstă. Rezultatele cercetării vor servi ca suport științific în dezvoltarea mecanismelor dezvoltării acestor patologii, elaborarea algoritmului de diagnostic precoce, deasemeni drept baza în evaluarea condițiilor metabolice de apariție a complicațiilor obezității cu un impact în ameliorarea tacticii de tratament individualizat. S-a efectuat analiza a 6 tipuri SNPs, polimorfisme ale genelor implicate în insulinorezistență. Drept urmare nu s-a dovedit prezența corelației cu mutațiile în genele determinante ale rezistenței la insulină.

Elaborarea procedurilor și măsurilor de profilaxie primară și secundară, de tratament, vor constitui un suport suficient în prevenirea, scăderea morbidității și mortalității pacienților cu obezitate, ameliorând calitatea vieții. Rezultatele studiilor sunt aplicate în procesul didactic al studenților, rezidenților, medicilor cursanți.

Impact socio-economic: sporirea calității vieții, longevității, diminuarea ponderii afecțiunilor non-comunicabile (DALYs).

## III. Volumul total al finanțării

Finanțarea planificată (mii lei) – 2433,25	Executată (mii lei) – 2430,75
--	-------------------------------

## IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

632,7
-------

## V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Colaborare cu UMF Iași pe marginea Proiectului AUF (România, Moldova, Bulgaria) SAIN, "Etat de santé de la population des pays de la Région en rapport avec les caractéristiques nutritionnelles", AUF, coordonator UMF Iași.

Participarea în propunerea de proiect interdisciplinar și transfrontalier "Rețea transfrontalieră pentru cercetare și management al serviciilor medicale în domeniul Obezității și Diabetului", coordonator UMF Iași.

Colaborare în proiect bilateral moldo-român Chișinău-Timișoara, UMF "Victor Babes" "Creșterea capacității de cercetare genetică și genomică în dezvoltarea perinatală a copilului"

Proiect de cercetare doctorală (Munteanu D.) "Evaluarea profilului metabolic la copilul cu obezitate", în cadrul programului de burse "Eugen Ionescu", AUF, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Inițierea colaborării cu UMF Craiova

## VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

11.10.2016. Conferința științifico-practică „Noi standarde în conduita pacienților cu Pre-Diabet și Diabet Zaharat tip 2”

31.03.2017. Conferința științifico-practică „Implicarea renală în diabet și obezitate”

13.10.2017. Simpozionul „Oportunități medicale moderne în atingerea obiectivelor glicemice”

27.10.2017. Conferința științifico-practică „Diabetul zaharat și bolile cardiovasculare”.

22.11.2017. Conferința științifico-practică „Abordarea multifactorială a pacientului cu diabet zaharat tip 2”

17.05.2018. Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din RM cu genericul „Evaluarea persoanei obeze”

08.09.2018. *Manifestare științifică cu genericul „DEOSEBIT”*  
10.11.2018 *”ETA Thyroid Meeting: Abordarea Multifactoriala a pacientului cu patologie tiroidiană”*  
21.08.2019. *Simpozionul „Actualități în neuropatia diabetică”.*  
4-5.10.2019. *Al II-lea Congres al Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova cu participare internațională.*

VII. Lista mobilităților efectuate în cadrul proiectelor

*Primavara 2016. Stagiul de cercetare ”Evaluarea profilului metabolic la copilul cu obezitate”, în cadrul programului de burse ”Eugen Ionescu”, AUF, UMF ”Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.*  
*Noiembrie 2016, București, România. ”Etiopatogenia, tabloul clinic și diagnosticul obezității”, ”Managementul obezității, sindromului metabolic și dislipidemiei”*  
*Toamna 2017, toamna 2018, toamna 2019 – proiect SAIN, ”Etat de santé de la population des pays de la Région en rapport avec les caractéristiques nutritionnelles”, AUF*

VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

*Calculatoare cu conectare la internet, imprimanta, centrifuga, frigider*

IX. Dificultăți/impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

*Finanțarea insuficientă pentru realizarea obiectivelor proiectului*

- X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi, etc.) – MSPSM, medici endocrinologi, medici de familie, pediatri și de alte specialități, populația țării.

Director proiectului

Vudu Lorina , dr. șt. med., conf.univ.

(nume, prenume, grad, titlu științific)

\_\_\_\_\_ (semnătura)

Șeful Centrului (secției, laboratorului)

Vudu Lorina , dr. șt. med., conf.univ.

(nume, prenume, grad, titlu științific)

\_\_\_\_\_ (semnătura)