

REVIUL LITERATURII

© Valeriu Pădure, Igor Opalco

VALERIU PĂDURE, IGOR OPALCO

IMPACTUL BOLILOR NETRANSMISIBILE ASUPRA NAȘTERII PREMATURE

Bolile netransmisibile (BNT) sunt cauza principală a deceselor la nivel global, regional și național. În UE, bolile netransmisibile, cum ar fi bolile cardiovasculare, cancerul, afecțiunile respiratorii cronice și diabetul, reprezintă o cauză majoră în ceea ce privește invaliditatea, starea de sănătate precară, pensionarea pe caz de boală și moarte prematură, acest lucru având consecințe sociale și economice considerabile. Potrivit Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare (OCDE), în fiecare an în UE circa 550 000 de persoane în vârstă de muncă mor prematur din cauza unei boli netransmisibile. Acestea sunt principala cauză de mortalitate în UE, reprezentând cea mai mare parte a cheltuielilor de asistență medicală - 115 miliarde EUR anual la nivelul UE, cu alte cuvinte 0,8% din PIB-ul anual¹.

Regiunea Europeană are cea mai mare povară a bolilor netransmisibile la nivel mondial. Șase din zece decese la nivel mondial și opt din zece decese în Regiunea Europeană, con-

sibile în cadrul țării și între țări demonstrează că potențialul cu efect benefic pentru sănătate este încă enorm¹.

Schimbările dramatice ale mediului și ale stilului de viață din epoca modernă reprezintă o amenințare semnificativă pentru sănătatea umană. O creștere fără egal a unei game variate de boli cronice netransmisibile (BNT) este una dintre provocările globale majore ale secolului XXI. Atenția dominantă a agendei BNT este, de obicei, pe „cei patru mari”: boli cardiovasculare, boli metabolice (obezitate și diabet de tip 2), cancer și boli pulmonare cronice. Aceasta trebuie recunoscută ca un element major al agendei mai largi de sănătate publică, cu eforturi puternice pentru promovarea sănătății imune ca parte integrantă a prevenirii BNT².

Povara bolilor netransmisibile în Republica Moldova.

Republica Moldova are în total 3.542.700 locuitori³. 57,3% din populație locuiește în mediul rural. 50% din populație are vârsta cuprinsă între 30 și 70 de ani, în timp ce 17% are vârsta mai mică de 15 ani. Speranța de viață la naștere este de 72,3 ani (2020)⁴.

Prevalența acestui grup de boli în țară este foarte mare - mai mult de jumătate din populație suferă de boli netransmisibile, inclusiv de boli cardiovasculare, cancer, boli respiratorii cronice, boli digestive și diabet⁵.

Influența bolilor netransmisibile asupra fenomenului de prematuritate.

Mai mult de un copil din 10 dintre copiii născuți în 2019 s-au născut prematur (definiți ca înainte de 37 de săptămâni de gestație), ceea ce a dus la un procent estimat de 14,9 milioane de nașteri premature⁶. Dintre aceștia, peste un milion au murit ca rezultat direct al prematurității lor⁷. Nașterea moderat prematură cu sau fără restricție de creștere a fătului a acționat ca factor de risc pentru un milion suplimentar de decese neonatale din cauze precum infecții⁶. Prematuritatea este acum a doua cauză principală de deces la copiii sub 5 ani și cea mai importantă cauză directă de deces în prima zi critică de viață. Pentru bebelușii care supraviețuiesc, mulți se confruntă cu o viață de invaliditate semnificativă⁶. Nașterea prematură reprezintă 3,1% din toți anii de viață reglați cu handicap (DALY) în sarcina globală a bolii, mai mult decât pentru HIV și malarie⁶. Având în vedere frecvența nașterilor premature la nivel mondial, este probabil că majoritatea oamenilor vor experimenta tragedia nașterii premature la un moment dat în viața lor, fie în membrii familiei, fie indirect prin prieteni.

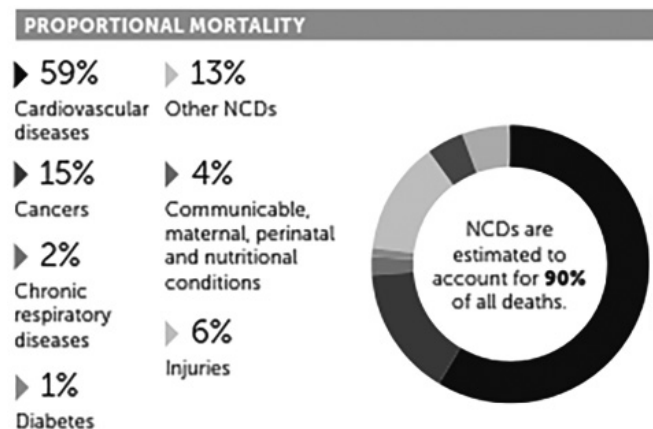


Figura 1. Rata proporțională a cauzelor mortalității în R. Moldova

form relatărilor OMS sunt cauzate de bolile netransmisibile. Doua grupuri de boli - bolile cardiovasculare și cancerul - cauzează aproape trei sferturi din mortalitatea din Regiunea Europeană, iar trei grupuri principale de boli - bolile cardiovasculare, cancerul și tulburările mintale - sunt cauza a peste jumătate din povara bolilor (măsurată în ani de viață ajustați prin factorul de invaliditate - Disability Adjusted Life - Years (DALY)). Mortalitatea prematură poate fi evitată: estimările indică faptul că cel puțin 80% din toate cazurile de boli cardiace, accidente vasculare cerebrale și diabet zaharat de tip II și cel puțin o treime din cazurile de cancer pot fi prevenite. Inegalitatea între povara bolilor netransmi-

Implicațiile nașterii se extind prea curând dincolo de perioada neonatală de-a lungul întregului ciclu de viață. Bebelușii care se nasc înainte de a fi pregătiți fizic să înfrunte lumea necesită adesea îngrijiri speciale și se confruntă cu riscuri mai mari de probleme grave de sănătate, inclusiv paralizie cerebrală, deficiență intelectuală, boli pulmonare cronice și pierderi de vedere și auz⁸. Există legături bidirecționale între nașterea prematură, greutatea scăzută la naștere și bolile netransmisibile (BNT), cum ar fi diabetul și hipertensiunea. În primul rând, femeile cu aceste BNT prezintă un risc ridicat de a avea un copil cu greutate mică la naștere din cauza prematurității sau a altor cauze, solicitând o atenție sporită asupra sănătății materne și de îngrijire, inclusiv diagnosticul antenatal și managementul bolilor bolnave de cancer⁶. La rândul lor, copiii prematuri prezintă un risc mai mare de a dezvolta afecțiuni cardiace precum hipertensiunea arterială și diabetul mai târziu în viață și, dacă sunt de sex feminin, de a avea un copil prematur și / sau cu un nivel scăzut de naștere. Noi, prematuritatea nu numai că afectează direct un nou-născut, dar poate duce și la un ciclu vicios intergenerațional de risc⁹. Legătura dintre prematuritate și un risc crescut de hipertensiune arterială, diabet și alte BNT-uri are o importanță adăugată pentru sănătatea publică atunci când sunt luate în considerare creșterile raportate ale ratelor bolilor bolnavilor de cancer la nivel mondial¹⁰. În cazul în care diabetul pre-gestațional și hipertensiunea arterială au raportat creșterea riscului de naștere prematură, este clar că problema nașterii premature ar trebui să fie o preocupare majoră pentru factorii de decizie, organizațiile donatoare și alți participanți¹¹.

Nașterea prematură contează ca o problemă de sănătate publică, primind o prioritate ridicată de sănătate publică. Precursorii variază în funcție de vârsta gestațională, iar cauza precisă a travaliului preterm spontan fiind neidentificată până la jumătate din toate cazurile. Mulți alți factori materni au fost asociați cu un risc crescut de naștere prematură spontană, incluzând vârsta maternă tânără sau avansată, intervale scurte de sarcină, indice de masă corporală scăzută (IMC), sarcină multiplă, *boală ne-transmisibilă preexistentă*, *boală hipertensivă* a sarcinii și infecții. Dovezile observaționale ale unei legături între viața timpurie și boala ulterioară au dus la un interes pentru influențele materne asupra dezvoltării fătului¹². Starea nutrițională a unei fete sau a unei femei influențează rezultatele atât pentru sarcină cât și pentru fătul în curs de dezvoltare¹³. Alimentația maternă slabă poate crește riscul rezultatelor adverse ale sarcinii. De asemenea, are o influență puternică asupra riscului de naștere prematură și a creșterii și dezvoltării afectate în utero și după naștere¹⁴. În India, de exemplu, descoperirile nutriției materne a studiului Pune sugerează că deficiențele de micronutrienți (cum ar fi vitamina B12) pot duce, de asemenea, la o greutate scăzută la naștere și un risc crescut de diabet ulterior¹⁴.

Supraalimentarea maternă poate fi de asemenea dăunătoare atât mamei, cât și fătului. Pentru femei în timpul sarcinii, supranutriția duce la un risc mai mare de diabet gestațional și tulburări hipertensive ale sarcinii¹⁴. Pentru făt, diabetul gestațional matern duce la un risc crescut de

macrosomie, glicemie ridicată și insulină și acestea sunt asociate cu hipoglicemie neonatală, anomalii congenitale, naștere prematură, mortinatalitate și moarte neonatală. Există, de asemenea, dovezi că femeile obeze acumulează mai mulți metaboliți în foliculii lor ovarieni și acest lucru a fost asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare și obezitate în viața ulterioară în urmașii lor¹⁵.

Epigenetica - mecanism de supraviețuire a organismelor într-un mediu imprevizibil și în schimbare.

Apariția *epigeneticii* permite explorarea mecanismelor moleculare care leagă expunerile timpurii de boala ulterioară. Modificarea epigenetică nu rezultă din modificările secvenței bazelor în ADN-ul propriu-zis, ci din schimbările la expresia genelor, care este mediată de metilarea ADN-ului, modificarea cromatinei sau ARN-uri mici ne-codificatori ca răspuns la mediul în care se dezvoltă fătul. Mecanismele epigenetice stau la baza plasticității dezvoltării, care este fundamentală pentru legătura dintre dezvoltarea fetală și riscul de boală ulterioară¹⁶. Există dovezi că factorii materni pot modula expresia genelor în urmașii lor, astfel influențându-se. De exemplu, malnutriția maternă a dus la modificarea metilării genelor și la un risc crescut de sindrom metabolic al descendenței în viața adultă. În plus, studii recente au arătat că expunerea prenatală la diabetul gestațional ar putea duce la modificări epigenetice care cresc riscul de diabet de tip 2 mai târziu în viață¹⁴.

Epigeneticul poate insera influență prin activarea și oprirea transcrierii genelor. Transcrierea este procesul prin care se face o copie ARN a unei gene și această copie ARN guvernează apoi aparatul celular pentru producerea unei proteine specifice. Adăugarea sau eliminarea unei grupe metil la o genă este o modalitate de influențare a acestui proces, dacă o anumită genă poate fi transcrisă în ARN și, prin urmare, dacă produce sau nu proteina corespunzătoare. Astfel, metilarea într-un grup de gene poate provoca modificări în multe procese biologice care apar în organism și afectează metabolismul, provocând cheltuieli de energie sau conservare. Acest proces ar putea fi, de asemenea, responsabil pentru aspecte mai specifice, cum ar fi culoarea ochilor sau a pielii. Descoperirea ARN-urilor mici care nu codifică a deschis un nou domeniu de microARN, care de asemenea joacă un rol important în epigenetică prin modificarea posttranscripțională a expresiei genice¹⁷. Epigenetica, în acest sens, poate fi înțeleasă și ca un mecanism prin care organismele pot supraviețui într-un mediu imprevizibil și în schimbare. Cea mai rapidă adaptare la mediu provine din cererea imediată de menținere a homeostaziei și a proceselor prin care organismul menține un mediu intern constant ca răspuns la schimbările externe, crescând adesea cheltuielile cu energia. Aceste procese sunt guvernate în principal de semnale hormonale și neuronale.

Conceptul esențial al „programării gestaționale” înseamnă că mediul nutrițional, hormonal și metabolic furnizat de mamă fătului ar putea modifica permanent structura și răspunsurile celulare ale diferitelor organe și să modifice expresia anumitor gene care în final afectează metabolismul și fiziologia urmașilor. Mai mult, aceste efecte variază în funcție de perioada de

dezvoltare și, ca atare, fetusii și nou-născuții (în creștere rapidă) sunt cei mai vulnerabili. Efectele asupra programării pot avea efecte imediate, de exemplu, deteriorarea creșterii organelor într-un stadiu critic, în timp ce alte efecte sunt întârziate și nu apar până mai târziu, dar care ar putea fi din nou mediat printr-un control epigenetic al expresiei genice, care implică modificarea genomului fără modificarea secvenței adecvate de ADN¹⁷.

Cunoștințele actuale ne permit să concluzionăm că perioada perinatală este o *fereastră de aur* pentru măsuri preventive menite să reducă impactul precondiționării epigenetice a BNT și, prin urmare, să reducem probabilitatea ca, atunci când nou-născuții o să ajungă la vârsta adultă, să dezvolte bolile menționate anterior. Cu toate acestea, fereastra critică de dezvoltare care oferă o oarecare plasticitate (sau pluripotență) poate varia de la organ la organ cu efecte diferite, în funcție de momentul în care are loc insulta și stadiul de dezvoltare a unui anumit organ¹⁸. Concentrarea pe îngrijirea preventivă a femeilor însărcinate are potențialul de a modifica mediul epigenetic al fătului. Prevenirea sau tratamentul optim al obezității, diabetului și hipertensiunii cronice la viitoarele mame întrerupe ciclul vicios al programării epigenetice a fătului, nu numai în sarcina actuală, ci și în viitoarea sarcină. Prin urmare, efortul de a oferi îngrijire prenatală adecvată, prevenirea sau tratarea afecțiunilor care afectează programarea epigenetică fetală, este probabil cea mai eficientă strategie de control al extinderii acestei mari pandemii de BNT-uri menționate mai sus.

Bibliografie

1. OMS. Health 2020, A European policy framework and strategy for the 21st century. Published online 2020:190. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf
2. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):23-30. doi:10.1016/j.jaci.2012.11.019
3. Anuarul statistic. Populația și structura demografică 2019. Published online 2019:35-56.
4. Moldova Demographics 2020. Published 2020. <https://www.worldometers.info/demographics/moldova-demographics/>
5. Maria Skarphedinsdottir, Barton Smith, Alessandra Ferrario, Olga Zues, Angela Ciobanu, Marcela Țirdea, Silviu Domete JH. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems Republic of Moldova Country Assessment. Published online 2014. <http://www.euro.who.int/en/countries/republic-of-moldova/publications/better-noncommunicable-disease-outcomes-challenges-and-opportunities-for-health-systems.-republic-of-moldova-country-assessment-2014>
6. Requejo JH, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R. Born Too Soon: Care during pregnancy and childbirth. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):1-15. <http://www.reproductive-health-journal.com/content/10/S1/S4>
7. Jung EY, Park KH, Han BR, Cho SH, Yoo HN, Lee J. Amniotic fluid infection, cytokine levels, and mortality and adverse pulmonary, intestinal, and neurologic outcomes in infants at 32 weeks' gestation or less. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):480-487. doi:10.3346/jkms.2017.32.3.480
8. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*.; 2007. doi:10.17226/11622
9. Manzoni P, Baù MG, Farina D. Glucose regulation in young adults with very low birth weight [5]. *N Engl J Med*. 2007;357(6):616-617. doi:10.1056/NEJMc071640
10. UN General Assembly. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. A/RES/66/2. *Un*. 2012;49777(January):1-13. doi:10.1007/BF03038934
11. Li Liu, Shefali Oza, Dan Hogan, Yue Chu, Jamie Perin, Jun Zhu, Joy E Lawn, Simon Cousens, Colin Mathers REB. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Lancet*. 2016;388(6):3027-3035. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8
12. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2012;11(1):1-9. doi:10.1186/1476-069X-11-42
13. Gluckman P, Hanson M. The developmental origins of health and disease: An overview. *Dev Orig Heal Dis*. Published online 2006:1-5. doi:10.1017/CBO9780511544699.002
14. Baird J, Jacob C, Barker M, et al. Developmental Origins of Health and Disease: A Lifecourse Approach to the Prevention of Non-Communicable Diseases. *Healthcare*. 2017;5(1):14. doi:10.3390/healthcare50-10014
15. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-1540. doi:10.1210/jc.2008-2648
16. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev*. 2014;94(4):1027-1076. doi:10.1152/physrev.00029.2013
17. Roura LC, Arulkumaran SS. Facing the noncommunicable disease (NCD) global epidemic - The battle of prevention starts in utero - The FIGO challenge. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):5-14. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.018
18. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*. 2007;61(5 PART 2 SUPPL.):31-36. doi:10.1203/pdr.0b013e318045bedb