

Curs Interdisciplinar În Boli Digestive Și Metabolice



Director de curs: Angela Peltec

Stimați Colegi



Cu o deosebită plăcere Vă urez bun venit la cea de-a VII - a ediție a Cursului Interdisciplinar în boli metabolice și digestive care în acest an are ca generic: **ABORDAREA METABOLICĂ A PATOLOGIE HEPATICE: ȚESUT ADIPOS CA ORGAN METABOLIC.**

Programul din acest an va explora subiecte relevante pentru hepatologii practicieni, cu relevanță directă pentru îngrijirea pacienților cu boala hepatică metabolic asociată. Tot odată agenda evenimentului din acest an va cuprinde sesiuni plenare pe teme de ultimă oră, simpozioane care îndeamnă la reflecție și prezentări interactive de cazuri provocatoare. Dincolo de scenă, cursul va oferi oportunități de relaționare, conexiuni profesionale și colaborare între specialiști pentru a spori îngrijirea pacienților și pentru a îmbunătăți rezultatele și calitatea vieții pacienților care suferă de boli hepatice. Suntem recunoscători membrilor facultății care s-au implicat pentru a oferi un eveniment atât de pătrunzător și util din punct de vedere clinic, generoșilor noștri susținători corporativi și, în cele din urmă, tuturor participanților care ni se alătură pentru a obține informații și inspirație de la programul nostru științific și de la experții care propulsează domeniul.

Cu considerație,

Dr.hab. șt.med., conf. Angela Peltec

Curs interdisciplinar ediția a VII-a, 12-13 aprilie 2024



Ministerul Sănătății a Republicii Moldova
USMF "Nicolae Testemițanu"
Disciplina de gastroenterologi,
Laboratorul de gastroenterologie
Asociația "Programul educațional în boli digestive și
metabolice"



Societatea de Gastroenterologie și Hepatologie din
Republica Moldova

Curs interdisciplinar în boli digestive și metabolice: „Abordarea metabolică a patologiei hepatice: țesut adipos ca organ metabolic.”

ediția a VII
12-13 aprilie 2024
Bristol Hotel



Chișinău 2024

Sponsori



SPEAKERI

Internaționali

Filipova Alexandra, Prof. Univ., dr. hab. șt.med., Dnipro, Ucraina

Malgorzata Osmola Medic oncolog, Polonia

Mihalachi Laura, Conf. Dr., Iași România

Toacă Inesa, Medic internist, București, Romania

Naționali

Ardeleanu Denis, Asistent univ.istar

Balan Sergiu Medic chirurg, dr.șt.med,

Bâtcă Angela Medic cardiolog, dr.șt.med

Berliba Elina Conf. Univ, dr. șt. med

Buga Diana, medic transplantolog

Cazacu Dumitru, Medic chirurg,

Cernelev Veronica, Asistent univ.istar

Cobâlțean Lucia Conf. Univ, dr. șt. med

Cravenco Dumitru, Asistent univ.istar, medic imagist categoria superioară

Eremciuc Rodica, Asistent universitar

Harea Gheorghe, Asistent univ.istar

Munteanu Sergiu Medic Nutriționist

Peltec Angela Conf. Univ., dr. hab. șt. med.,

Taran Natalia, Conf. Cercet., dr. șt. med.,

Tcaciuc Eugen Prof. Univ., dr. hab. șt. med.

Tofan Scutaru Ludmila Conf. Univ, dr. șt. med,

Țurcanu Adela Conf. Univ., dr. hab. șt. med

Ursu Victoria, Dietetician

Vudu Lorina, Conf. Univ, dr. șt. med,

ORGANIZATORI

- Asociația "Programul educațional în boli digestive și metabolice"
- Societatea de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova
- Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- Laboratorul de gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”



P R O G R A M
12 APRILIE 2024

11.30 – 11.55 Înregistrarea participanților

11.55 – 12.00 Cuvânt de salut - *Eugen Tcaciuc, dr. hab. șt. med, profesor universitar, șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"* .

Sesiunea 1. MODIFICAREA NOMENCLATURII ÎN STEATOZA HEPATICĂ

Moderatori: Prof. Tcaciuc Eugen, Conf.univ. Peltec Angela

12.00 – 12.20 [„NO MORE NAFLD". Noua nomenclatură a steatozei hepatice.](#)
[Alexandra Filipova](#) ,*Dnipro, Ucraina.*

12.20 – 12.40 [Nomenclatura nouă. Abordări terapeutice noi în boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice.](#)
[Eugen Tcaciuc](#), *Chișinău, Moldova*

12.40 – 12.55 [Boala hepatică steatozică: disfuncția metabolică, alcool sau ambele.](#)
[Elina Berliba](#), *Chișinău, Moldova*

12.55 – 13.10 [Steatoza hepatică la pacienții slabi cu factori cardiometabolici și fără.](#)
[Adela Țurcanu](#), *Chișinău, Moldova*

13.10 – 13.25 [Steatoza hepatică și virusul hepatic tip C.](#)
[Gheorghe Harea](#), *Chișinău, Moldova*

Eveniment educațional (sponsorizat de DITA FARM)

13.25 – 13.35 *Essentiale max* ca tratament adjuvant hepatoprotector în boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice.
Ciolac Valentin, Chișinău, Moldova

13.35 – 13.45 Impactul prebioticeilor în managementul obezității.
[Sergiu Munteanu](#), *Chișinău, Moldova*

13.45 – 13.55 Rolul antiinflamator al acizilor grași omega-3 și mecanismele metabolice asociate.
Cristina Trifan, Chișinău, Moldova

13.55 – 14.00 **Discuții**

14.00 – 14.20 **Pauză de cafea**

Sesiunea 2. ÎMBUNĂTĂȚIM PRACTICA MEDICALĂ CU GHIDURI RECENT ACTUALIZATE

Moderatori: Prof. Svetlana Țurcan, Conf.univ. Elina Berliba

14.20 - 14.35 [Îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu insuficiență hepatică acută pe fondal de cea cronică \(EASL Ghid Clinic 2023\)](#)
[Natalia Taran](#), *Chișinău, Moldova*

- 14.35 - 14.50 [Patologia hepatică și sănătatea reproductivă \(EASL Ghid Clinic 2021\)](#)
[Liudmila Tofan Scutaru, Chișinău, Moldova](#)
- 14.50 - 15.05 [Evoluția carcinomului hepatocelular \(de la prevenție la managementul multidisciplinar\) \(AASLD Ghid Clinic 2023\).](#)
[Malgorzata Osmola, Polonia.](#)
- 15.05 - 15.20 [Hipertensiunea portală clinic semnificativă: cum diagnosticăm, urmărim și gestionăm? \(Consensul Baveno VII în Hipertensiunea Portală, 2022\)](#)
[Denis Ardeleanu, Chișinău, Moldova](#)
- 15.20 - 15.35 [Boala hepatică chistică pe radarul specialistului \(EASL Ghid de practică clinică 2023\).](#)
[Lucia Cobâlțean, Chișinău, Moldova](#)

Eveniment educațional (sponsorizat de Laboratorul Alfa diagnostic)

- 15.35 – 15.55 Evaluarea potențialului pro- și antiaterogen al serului în stratificarea riscurilor aterosclerotice.
[Bîțca Angela, Chișinău, Moldova](#)
- 15.55 – 16.00 Discuții
- 16.-00 - 16.20 Pauză de cafea

Sesiunea 3. ABORDAREA METABOLICĂ A PATOLOGIEI HEPATICE: ȚESUT ADIPOS CA ORGAN METABOLIC

Moderatori: Conf. Țurcanu Adela, Conf. Lucia Cobâlțean

- 16.20 - 16.35 [O abordare metabolică a managementului bolii hepatice steatozice metabolice asociate: țesutul adipos ca organ metabolic. Rezolvăm problema steatozei prin tratarea obezității?](#)
[Angela Peltec, Chișinău, Moldova](#)
- 16.35 – 16.50 [Ghid de practică clinică pentru evaluarea și tratamentul copiilor și adolescenților cu obezitate.](#)
[Rodica Eremciuc, Chișinău, Moldova](#)
- 16.50–17.05 [Modul în care biomarkerii non-invazivi pot prezice evoluția clinică a steatozei hepatice.](#)
[Iliescu Laura Elena, Inesa Toacă, București, Romania](#)
- 17.05-17.20 [Diagnosticul sarcopeniei prin metode imagistice.](#)
[Dmitrii Cravcenco, Chișinău, Moldova](#)
- 17.20-17.35 [Alterarea masei scheletice în obezitate. Sarcopenia și obezitatea sarcopenică: Cum gestionăm?](#)
[Diana Buga, Chișinău, Moldova](#)
- 17.35-17.40 Discuții
- 18.00 Cina festivă

13 APRILIE 2024

- 8.30 - 9.00 Înregistrarea la curs
Sesiunea 4. MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII
Moderatori: Conf. Lorina Vudu, Conf. Univ. Ghenadie Conțu
- 9.00 – 9.20 [Managementul nutrițional și activitatea fizică în obezitatea sarcopenică în era bolilor non-comunicabile.](#)
[Laura Mihalache, Iași, Romania](#)
- 9.20 – 9.40 [Eficiența intervențiilor nutriționale în cadrul cursurilor de nutriție online pe un lot populațional adult.](#)
[Victoria Ursu, Chișinău, Moldova](#)
- 9.40-10.00 [Terapie farmacologică personalizată pentru obezitate: abordare modernă.](#)
[Lorina Vudu, Chișinău, Moldova](#)
- 10.00– 10.15 [Tratament chirurgical a obezității.](#)
[Dumitru Cazacu, Chișinău, Moldova](#)
- 10.15-10.30 [Cum abordăm pacienții după chirurgia bariatrică?](#)
[Veronica Cernelev, Chișinău, Moldova](#)
- 10.30-10.45 [Chirurgia metabolică în tratamentul diabetului zaharat de tip 2](#)
[Sergiu Balan, Chișinău, Moldova](#)
Eveniment educațional (sponsorizat de Grindeks)
- 10.45-11.00** Patologia hepatică. Soluția există!
[Lazari Lilia, Chișinău, Moldova](#)
- 11.00-11.10** Discuții
- 11.10-11.30** Cpauza de cafea AK
- 11.30 – 12.55** **Sesiunea 5. Panel de discuții: OARE REZOLVĂM BOALA STEATOZICĂ A FICATULUI TRĂTÂND OBEZITATEA? MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII.**
Moderator: Peltec Angela
Gastroenterologi: Tcaciuc Eugen, Țurcan Svetlana, Lupasco Iuliana, Raba Tatiana, Țurcanu Adela, Berliba Elina, Cobaltean Lucia
Endocrinologi Ina Palii, Lorina Vudu, Rodica Eremciuc, Veronica Cernelev
Dieticieni: Ursu Victoria
Chirurgi: Hotineanu Adrian, Contu Ghenadie, Dumitru Cazacu

Întrebări:

1. Medicația pentru reducerea masei ponderale: ce este indicat la momentul actual.
2. Cine poate prescrie medicația respectiva?
3. Cum este necesar să fie monitorizați pacienții ce se află în tratament privind obezitatea?
4. Cine monitorizează pacientul după tratamentele bariatrice?
5. Care este calea unui pacient după chirurgia bariatrică (management medical și chirurgical).
6. Rezolvăm noi oare boala steatozică a ficatului metabolic asociată prin tratamentul obezității?

SPEAKERII



ALEXANDRA FILIPOVA

Doctor habilitat științe medicale, profesor universitar, Departamentul Medicina Internă Nr. 2, Universitatea de Medicină și Farmacie, Dnipro, Ucraina.

Din 2017, membru al Consiliului de administrație al Asociației Ucrainene de Gastroenterologie. Din 2020, membru Clubului Ucrainean și European al Pancreatologilor, membru Asociației Internaționale de Pancreatologie, membru de onoare a Asociației medicilor de medicină ambulatorie din Ucraina.

Domeniul științific principal: medicină internă, de 27 de ani interesele științifice se concentrează pe gastroenterologie, în special pe bolile

ficatului, ale tractului biliar și ale pancreasului la pacienții cu obezitate, sindrom metabolic, hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2. Este autor și coautor a 168 de publicații științifice, dintre care 147 științifice și 21 educaționale și metodologice, printre care 74 de lucrări științifice publicate în reviste naționale și internaționale cu referenți, dintre care 6 sunt incluse în baza de date științifice Scopus și 9 în Web of Science, 4 monografii, 2 recomandări metodologice, 7 manuale și auxiliare didactice, 12 brevete de model de utilitate. Are un certificat internațional GCP (Good Clinical Practical) și a fost coordonatorul principal în studiile clinice internaționale. În 2019, a efectuat un stagiul științifico - pedagogic "Științe Medicale", la Universitatea Cuiavian din Wrocław (Polonia) și a participat la seminar internațional științifico - practic de formare "Hepatita B și C la pacienții cu cancer", Viena, Austria. În 2020, a participat la stagiul internațional "Realizări științifice, tehnologii moderne, inovații" pentru personalul de cercetare și didactic" din Singapor, cu sprijinul Centrului Est-European pentru Cercetare Fundamentală (Republica Cehă).



LAURA MIHALACHE

doctor în medicină, conferențiar universitar, disciplina Diabet, Nutriție, Boli Metabolice, Universitatea de Medicină și Farmacie "Gh. T. Popa", Medic primar Diabet, Nutriție, Boli Metabolice, Spital Clinic Județean de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași, Romania.

În cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași. Desfășoară activitate didactică (cursuri, stagii, seminarii, lucrări practice) cu studenții din diverse specializări: studenții anului V Facultatea de Medicină, studenții specializărilor Asistență Medicală Generală și Nutriție și Dietetică, precum și cu studenții programului de master Nutriție și dietetică profilactică și curativă. medic coordonator al Programului Național de Diabet pentru județul Iași și face parte din colectivul de medici al Centrului de Obezitate și Chirurgie Bariatrică al spitalului. În prezent, este președinte al Asociației

Române pentru Studiul Obezității (ARSO) (din decembrie 2018), afiliată la Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO) și la Federația Mondială de Obezitate (WOF). Printre domeniile de interes sunt managementul obezității (certificată ca specialist SCOPE - Specialist Certification of Obesity professional Education din 2010)



MALGORZATA OSMOLA

MD, doctorand, Departamentul de Hematologie, Transplant și Medicină Internă, Universitatea de Medicină din Varșovia, Varșovia, Polonia

Specialist în oncologie medicală, concentrându-se pe tratamentul sistemic în oncologia digestivă. În prezent, ea își finalizează doctoratul franco-polonez, unde face cercetări privind carcinogeneza gastrică.

Inițiatoarea primei organizații din polonia care sprijină femeile în medicină „Polki w Medycynie”. Cercetarea se concentrează pe cancerurile digestive - pancreatice și gastrice.



ILIESCU ELENA LAURA

Conferențiar Universitar Abilitat (Conducător doctorate) Șef Disciplină Medicină Internă UMF "Carol Davila", Departamentul Clinic 3, Institutul Clinic Fundeni, București (România)

Domenii de cercerate Hepatologie, medicină internă și chirurgie. Competențe și expertiză: Boli hepatice, Hepatită virală, Biopsie hepatică, Ciroză hepatică, Carcinom hepatocelular, Insuficiență hepatică, Boli gastrointestinale, Boli hepatice și imunologice, Boli ale căilor biliare, Boli pancreatice, Cholangiocarcinom, Hepatită B, Hepatită C



INESA TOACĂ

Medic Rezident, Departamentul de Medicină Internă și Gastroenterologie Institutul Clinic Fundeni, București, România, Medic Rezident (Hospitant) Departamentul de Medicină Internă și Gastroenterologie Klinikum Altmühlfranken, Weissenburg i.Bay, Deutschland



EUGEN TCACIUC

Doctor habilitat științe medicale, profesor universitar, Șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Experiență profesională: 2016–prezent: șef Catedra de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

2011–prezent: Medic gastroenterolog-hepatolog, Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova

Formare continuă: Participant la Congrese, Conferințe și Simpozioane naționale și internaționale (Austria, Spania, Germania, Franța, Marea Britanie, Italia, Cehia, Olanda, România, Rusia, Ucraina)

Organizator al Conferințelor Naționale în Gastroenterologie și Hepatologie și a Școlii de Vară de Gastroenterologie și

Hepatologie a Republicii Moldova. Președinte al Comisiei de specialitate Gastroenterologie și Hepatologie a Ministerului Sănătății a Republicii Moldova. Președintele Asociației gastroenterologilor și hepatologilor din Republica Moldova. Autorul a mai mult de 100 publicații științifice.

Date de contact:

Spitalul Internațional Medpark.

Tel: (+373) 22 40 00 40



ELINA BERLIBA

Doctor în medicină, conferențiar universitar, Departamentul de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Membru al Societății de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova; Membru al Societății Europene de Studiu al Ficatului (EASL); Membru al Societății Române de Gastroenterologie și

Hepatologie (SRGH). Domeniul științific principal: gastroenterologia, în special bolile ficatului - boala hepatică asociată consumului de alcool; patologia hepatică autoimună și colestatică, ciroza hepatică și

complicațiile, insuficiența hepatică acută pe cronică. Este autor și coautor a 126 publicații științifice, publicate în reviste naționale și internaționale cu referenți, dintre care 15 sunt incluse în baza de date științifice Scopus și 2 în Web of Science, capitole în manuale, recomandări metodice, protocoale clinice naționale. Are un certificat internațional GCP (Good Clinical Practical) și a fost coordonatorul principal în studiile clinice internaționale. **Practica consultativă:** FORUM CLINIC.



Contacte

Tel: +373 22 87 07 07

Tel: +373 60 87 07 08

E-mail: info@forumclinic.md

Adresa: str. Gh. Asachi 1, mun. Chișinău

Program de lucru: 08:00 - 19:00



ADELA ȚURCANU

dr. hab. șt. med., conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu". Președintele Alianței pentru Boli Hepatice Rare din Moldova.

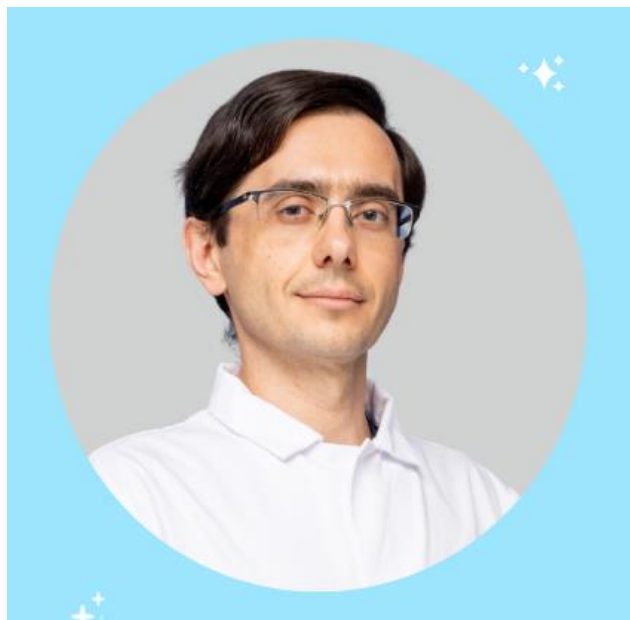
Licențiată în Boli Interne, supraspecializată în gastroenterologie și hepatologie. Studii postuniversitare: doctorat, postdoctorat în domeniul hepatologiei. **Funcții administrative curente:** Director Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie HELPA

Domeniul de interes de cercetare: Boli hepatice virale și non-virale.

Afilieri: Președintă al Alianței de Boli Hepatice Rare din Moldova, Membru de conducere al Asociației Europene de Studiu al Ficatului (EASL); Membru al Rețelei internaționale de Hepatită cronică virală Delta (HDIN); Membru și Expert în cadrul Rețelei Internaționale de Boli Hepatice Rare (ERN-Rare); Membru al Asociației Asiatico-

Pacifice de Studiu al Ficatului (APASL), Membru al Asociației Române de Studiu al Ficatului (RoALD), Membru al Societății Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie. **Publicații/comunicări:** peste 200 de articole publicate, monografii, cărți medicale, co-autor al protocoalelor clinice naționale. Peste 300 de comunicări la evenimente clinico-științifice naționale și internaționale. Recenzent al revistelor de specialitate internaționale.

Date de contact: Bulevardul Grigore Vieru, 23, et.3, Chișinău, Moldova, Tel 060833622, E mail clinicahelpa@gmail.com



GHEORGHE HAREA

Asistent universitar, Disciplina de gastroenterologie, Cercetător științific, Laboratorul de cercetare Gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

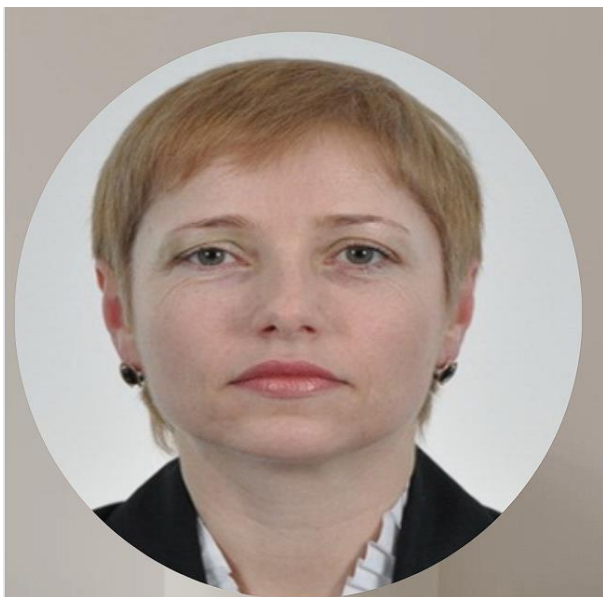
Licențiat în medicină internă, cu supraspecializare în Gastroenterologie. Autor și coautor în peste 60 de articole și teze; 24 comunicări științifice, 3 capitole în compedii.

Date de contact:

**Centrul
Medical
American**
Str. Alexandr

Pushkin 47/1, casa 3, MD-2005, Chișinău, Moldova. Telefon: +373 22 223 311



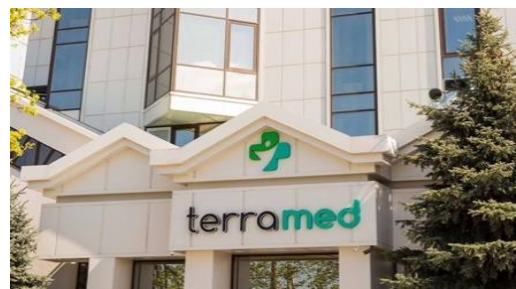


NATALIA TARAN

Cercetator stiintific superior Laboratorul de Cercetare de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Studii postuniversitare prin secundariat clinic, specialitatea Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova (1995-1997), Doctorat, specialitatea *Boli interne 14.00.05* (hepatologie), USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova (2000-2009), doctor în medicina, **Activitate științifică:** 4 proiecte instituționale, și 1 proiect internațional Autor a 179 publicații științifice în reviste de specialitate din țară și de peste hotare, coautor a 11 lucrări instructiv metodice, coautor a 2 certificate de invenție, și 26 certificate de inovator. Deținătoare a 3 Medalii de inovații- *Gold Medal* „Henri Coanda” Iași, Romania, „Inventica 2011”, *Silver Medal*,

EUROINVENT Book Salon, European Exhibition of Creativity and Innovation 15 Edition. Iași, România, 2023. *Gold Medal*, EUROINVENT, European Exhibition of Creativity and Innovation 15 Edition, Iași, România, 2023. Instruire în Domeniul Transplantului de Organe Umane în cadrul proiectului Twinning, Franța, or.Rennes, (25.05.15- 19.06.15) **Activitate clinică:** gastroenterolog, categorie superioară. **Date de contact:** IMSP SCR, Timofei Moșneaga, secția consultativă 022403611, Centrul Medical Terramed, 022202377, 079257616



Ludmila Tofan Scutaru

dr. șt. med., conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu".

Experiența profesională: Instruirea medicilor-cursanți și a rezidenților și studenților USMF "Nicolae Testemițanu" în domeniul Gastroenterologie /Hepatologie și Medicină internă. Elaborare a Programelor de instruire postuniversitară a medicilor interniști, gastroenterologi și hepatologi în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. Coautor la elaborarea Protocoalelor clinice naționale și Standardelor de diagnostic și tratament în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. Consultant al Secției de hepatologie a IMSP-Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"



din orașul Chișinău. Consultant în domeniul gastroenterologie / hepatologie al Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului din Chișinău: femeile însărcinate cu afecțiuni gastroenterologice și hepatice. Servicii de consultanță în patologia gastroenterologică și hepatică în cadrul serviciului AVIASAN. **Domeniul de interes de cercetare:** Boli hepatice virale și non-virale **Afilieri:** Membru al Comisiei de specialitate a Ministerului Sănătății al RM în domeniul de Gastroenterologie și hepatologie. Membru European Association for Study of Liver, EASL. Membru European Pancreatic Club (EPC). Membru ai Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie. Membru al Societății de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova **Date de contact:** Centrul Medical American Str. Alexandr Pushkin 47/1, casa 3, MD-2005, Chișinău, Moldova. Telefon: +373 22 223 311.Str. Independenței 54. Telefon: +373 22 56 22 11 **E-mail:** liudmila.tofan@usmf.md



DENIS ARDELEANU

Gastroenterolog-hepatolog, Asistent universitar, doctorand;

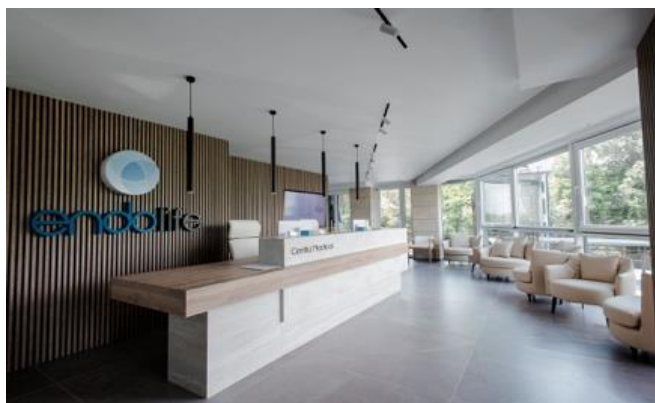
Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Licențiat în medicină internă, Specialist în manometrie digestivă de înaltă rezoluție și pH metrie esofagiană

Curs intensiv în manometrie digestivă de înaltă rezoluție și pH metrie esofagiană, Cluj, România.

Informații de contact: Tel: 069858837

Clinica Endolife: str. Constantin Vârnăv 20, mun. Chișinău, MD-2025, Republica Moldova, tel: 0 22 806565



LUCIA COBÎLȚEAN

Doctor în medicină, conferențiar universitar, Departamentul de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Medic categoria superioară, practica medicală 24 ani.

Practica consultativă: Centrul medical „Excellence
Telefon : 022-288-622





ANGELA BÎȚCA

Dr.șt.med., Medic cardiolog

Licențiată în Boli Interne, supraspecializată în cardiologie Studii postuniversitare: doctorat. **Afilieri:** Societatea Cardiologilor din Republica Moldova, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), Grupul de lucru Farmacoterapie Cardiovasculară (W.G. on Cardiovascular Pharmacotherapy ,ESC), Asociația Europeană pentru Prevenție Cardiovasculară și Reabilitare (EACPR), Hot Initiative (Heart failure specialists Of Tomorrow), Membru al Societății Europene de Hipertensiune (ESH). **Cercetări:** International Real-World Study Exploring the Management of Arterial Hypertension and

Hypercholesterolemia ,, - Studiu Internațional DISCOVERY; Protocol Clinic Instituțional (PCI) ,, Valvulopatiile la Adulți,,; “ Abordari inovative in managementul hipertensiunii arteriale rezistente: implicatii farmacologice versus interventionale.” (coordonator de proiect); “Corelații morfo-biochimice în patogenia șocului hemoragic”; “ Optimizarea obținerii celulelor insulinoproducătoare (beta- pancreatice) și elaborarea metodei experimentale de transplantare în diabetul zaharat de tip I”.

Publicații/comunicări: Autor al 62 lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, comunicări orale la congrese naționale și internaționale, dintre care 15 au fost prezentate și publicate la foruri internaționale.

Date de contact:

(022) 82 44 44

info@alfalab.md



RODICA EREMCIUC

medic pediatru (categoria I)

Activitate clinic și didactică de peste 10 ani) am urmat studiile de licență în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Medicină Generală, ulterior continuate prin programul de rezidențiat la specialitatea Pediatrie. Din anul 2017, am obținut specializare în domeniul Endocrinologiei Pediatrică, prin studii de perfecționare primară în cadrul centrului de endocrinologie pediatrică a Centrul Medical de Cercetare Național „Almazov” din St.Petersburg, Federația Rusă. Asemenea, am colaborat cu Societatea Europeană de Endocrinologie Pediatrică în cadrul proiectului Școala de Iarnă în endocrinologie pediatrică, în calitate de organizator gazdă a WS ESPE 2020, WS ESPE 2021. În perioada anilor 2017-2022 am desfășurat activitate de cercetare în cadrul studiilor de doctorat ale Școlii doctorale în domeniul Științelor medicale din cadrul USMF „Nicolae

Testemițanu”. Din anul 2023, am fondat Centrul Științific Tehnologic de Instruire în Pediatrie. Am activat în proiecte internaționale sub egida Academiei Americane de Pediatrie, UNFPA, Societatea Europeană de Endocrinologie Pediatrică. Domenii de interes: patologii endocrinologice la copii, patologii autoimune la copii, sindromul poliautoimun la copii, cercetare în pediatrie.. **Date de contact** Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica de Pediatrie N1 CM Medipartner Codru (060814222, 060714222)



ANGELA PELTEC

dr. hab. șt. med, conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu".

Fondator al asociației medicale "Program educațional în boli digestive și metabolice".

Domeniul științific principal: gastroenterologie, hepatologie, transplant hepatic. Teza de doctorat susținută în Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România, Tema "Studiul comparativ al metodelor de tratament a gastritei cronice *Helicobacter pylori* pozitiv". Teza de doctor habilitat susținută în Univeristatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova. Domenii de cercetare - Steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice, steatoza la donatorii de ficat, metode neinvazive de diagnostic a hepatopatiilor, scorurile prognostice pentru înrolare în lista de așteptare pentru transplant hepatic, hepatopatia de etiologie

virală tip Delta. Membrul echipei de transplant hepatic din 2013. Medic gastroenterolog de categoria superioară, medic endoscopist de categoria superioară. Este **autor și coautor** a 206 de publicații științifice, printre care 84 de articole științifice publicate în reviste naționale și internaționale cu referenți, dintre care 7 sunt incluse în baza de date științifice Scopus și 9 în Web of Science, 99 de materiale ale comunicărilor științifice, 2 monografii, 4 manuale, 3 recomandări metodologice, 3 îndrumar, 3 ghid, 5 protocoale clinice naționale. Membrul Seminarului Științific de profil 321.24 Transplantologie, Membrul Seminarului Științific de profil 321.01 Boli interne (gastroenterologie; hepatologie). Editorial Boar revistei World Journal

of Hepatology și World Journal of Gastroenterology. Din 2010 până în prezent membrul Asociației europene a studiului ficatului. Formator la diferite evenimente științifice din țară și peste hotare. Din 2018 organizatorul cursului interdisciplinar în boli digestive și metabolice. Practica Consultativă: NOVOMED



Republica Moldova
or. Chișinău
str. Tudor Strișcă, 30
22 000 700



DUMITRU CRAVENCO

Medic radiolog-imagist, categoria superioara

Medic radiolog-imagist, categoria superioara (2019) CDM Scanexpert SRL, Diagnostic radiologic (CT, IRM partial). 2020-2021 Sef departament radiologie Centrul COVID Moldexpo
Congresul European al Radiologilor (ECR – 2019), or. Viena, Austria; Perfecționare tematică „Radiologie în pulmonologie și ftiziatrie”, or. Moscova; Congresul Național al VII-lea cu participare internațională „Radiologia în Ucraina”, or. Kiev, Ucraina, Școala de Vară în Radiologie și Imagistică Medicală, or. Brașov, România.



Date de contact: CM ScanExpert str. Nicolae Testemițanu 29/5, Tel 022 22 04 04



DIANA BUGA

*Medic internist, doctorand
Membrul echipei de Transplant hepatic.*

Domeniul de activitate și cercetare: hepatologie și transplant hepatic; evaluarea pacienților privind includerea în lista de așteptare în cadrul IMSP SCR Timofei Moșneaga; nutriția în bolile hepatice avansate; Membru activ al grupului de lucru privind elaborarea *Ghidului European pentru asigurarea calității și securității organelor transplantate*, Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM).

Date de contact:

Agenția de Transplant tel. 079615610

Email: diana.buga@ms.md ; diana.buga.atm@gmail.com



LORINA VUDU

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Șef Catedra Endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova.

Domeniul științific de cercetare: endocrinologie, activitatea științifică este consacrată maladiilor endocrine de geneză autoimună, diabetului zaharat de tip 2, obezității și particularităților dereglărilor psihice în aceste patologii. Activitatea științifică s-a realizat prin cele peste 160 de articole și teze, publicate în reviste naționale și internaționale, prezentate la diferite foruri științifice naționale și

internaționale. Este autor și coautor a 5 monografii, 3 elaborări metodice, 1 manual. În 2009 s-a fondat Laboratorul de endocrinologie; direcțiile științifice ale laboratorului sunt direcționate spre studierea maladiilor cu răspândire largă în Republica Moldova – patologiile glandei tiroide, obezității și diabetul zaharat. A fost coordonatorul și executorul la 7 proiecte naționale și internaționale.

Date de contact: CM Alternativa Clinic, CM Lacteia





SERGIU MUNTEANU

*Nutriționist, doctorand,
manager regional Bitonic*

Tel.+37369998891

e-mail:sergiu.munteanu@btonic.md



VICTORIA URSU

*Dietetician-nutriționist
Fondator SRL "Nutheia Education"*

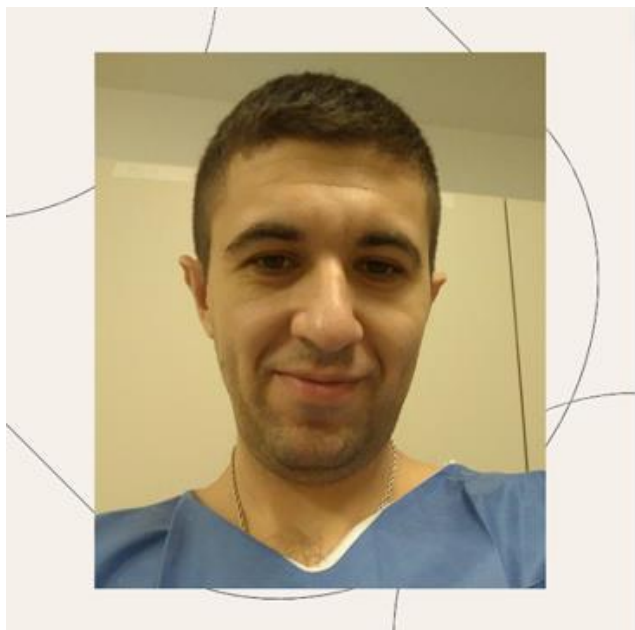
Absolventa Universității de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, Facultatea de Medicină – Specializarea ”Nutriție Clinică și Comunitară” (2022). Licențiată în Nutriție clinică și comunitară. Membru al grupului de lucru în cadrul Societății de Științe în Nutriție din România, fondat în 2023. Membră a Colegiului Dieteticienilor din România (în proces obținerea autorizației de liberă practică). Organizator a Forumului de Nutriție și dietetică (2018,2020,2023,2024)

Date de contact:

Cabinet individual de nutriție și dietetică: or. [Chișinău, str. București 116](#), of. 304

Nr. mob: + 373 69574756 (personal)

Nr. mob. + 060784276 (cabinet)



DUMITRU CAZACU

*chirurg
membrul echipei de chirurgie bariatrică
Spitalul Repromed.*

Date de contact:

Spitalul Repromed 022955500



VERONICA CERNELEV

*endocrinolog, asistent universitar
catedra de Biochimie si Biochimie Clinica a USMF "Nicolae
Testemitanu",
membrul echipei de chirurgie bariatrică
Spitalul Repromed sub ghidarea prof Hotineanu Adrian.*

*Medic endocrinolog la Centrul de Dializa "BB Dializa"
Americal Medical Center, HELPA, Clinica MedArt.*

Date de contact:

Spitalul Repromed 022955500



SERGIU BALAN

doctor științe medicale, asistent univerversitar, Catedra chirurgie nr.1 „N. Anestiadi” USMF „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică „Sf. Arhanghel Mihail”.

Studii în doctorat, specialitatea chirurgie, Catedra de chirurgie nr.1 „N. Anestiadi” USMF „Nicolae Testemițanu” tema: TRATAMENTUL OBEZITĂȚII SEVERE PRIN INTERVENȚII CHIRURGICALE ASUPRA TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL.

Stagieri: Bypass-ul gastric și bandajul gastric laparoscopic, Spitalul Clinic Virgen de la Arrixaca, Mursia, Spania; Derivația biliopancreatică cu DS și sleeve gastrectomia laparoscopică, Spitalul Clinic Virgen de los Lirios, Alcoy, Spania

Domeniile de activitate științifică: Chirurgia bariatrică.



Date de contact: Telefon +373 79700027 E-mail: balan-sergiu@mail.ru

SPONSORI GENERALI

sanofi

Companie farmaceutică franceză cu sediul în Paris, unul dintre liderii mondiali ai acestei industrii. Sanofi este liderul pieței farmaceutice din Europa și deține a patra poziție la nivel mondial.

Sanofi este o companie farmaceutică lider și în România, cu una dintre cele mai puternice și diversificate prezențe locale. Integrăm eficient cele patru divizii distincte și complementare pentru a genera valoare și beneficii concrete pacienților, sistemului de sănătate și întregului ecosistem socio-economic. Ambiția noastră de a găsi soluții pentru pacienți ne motivează să dezvoltăm medicamente și vaccinuri revoluționare.

În același timp, ne determină să evoluăm, să învățăm și să ne depășim limitele pentru a aduce progresul științific mai aproape de pacienți. **154 produse in portofoliu, 54 arii terapeutice, 4 divizii globale:** Specialty Care, Vaccines, General Medicines, Consumer Healthcare.

“ESENTIALUL IN ALEGEREA UNUI HEPATOPROTECTOR PENTRU PACIENTUL CU BOALA FICATULUI STEATOTIC ASOCIATA DISFUNCTIEI METABOLICE (MASLD)”



1. Importanța diagnosticării active și inițierii precoce a conduitei terapeutice în MASLD

tratamentul adjuvant la pacienții cu MASLD

3. Evidente clinice cu fosfatidilcolină (EPL) în MASLD, RWE: STUDIUL MANPOWER

4. **ESSENTIALE** - singurul medicament cu efect dovedit în refacerea structurii și funcției hepatice, datorită prezenței ingredientului activ,



fosfatidil colina, în concentrație de 76%:

- ✓ **CALITATEA** produsului original
- ✓ **EFICACITATE** dovedita in peste 50 de ani de experienta
- ✓ **EXPERTIZA** sustinuta prin studii clinic
- ✓ **SIGURANTA** in administrare pe termen lung

Valentin CELAC, Marketing & Sales Manager
Consumer Healthcare SANOFI Tel. +373-(69) 144-147, Valentin.Celac@dita.md

BITONIC[®] MEDICAL

Înființată în anul 2014, Lifecare Essentials străbate granițele ca o entitate multinațională, dedicată dezvoltării, producției și distribuției de suplimente alimentare de cea mai înaltă calitate. Cu o pasiune incontestabilă pentru cercetare și inovație, Lifecare Essentials se concentrează asupra exporturilor și a perfecționării modelelor de afaceri, alături de strategii revoluționare în vânzări, marketing și colaborări B2B. Fiecare zi aduce cu sine o nouă oportunitate de a aduce lumină asupra celor mai recente tendințe din domeniul nutriției farmaceutice, sănătății mentale și fizice, frumuseții și stilului de viață, asigurându-se că produsele Lifecare rămân întotdeauna în pas cu cerințele și nevoile pieței. Prin viziunea sa declarată, Lifecare Essentials își propune să ofere o contribuție semnificativă în domeniul sănătății, adoptând un angajament ferm față de bunăstarea și îngrijirea fiecărui individ. Inspirată de deviza "Ne pasă de viața ta", compania acordă o atenție deosebită dezvoltării de produse care să sprijine diversitatea necesităților umane în orice situație de viață, oferind suplimente nutritive de înaltă calitate.



Pharmabrand este o companie specializată în marketing și vânzări, cu peste 20 de ani de experiență în domeniul farmaceutic. Promovăm produse farmaceutice și le transformăm în branduri atât în Republica Moldova, cât și în România, Bulgaria, Macedonia de Nord, Kosovo, Serbia, Muntenegru, Croația, Slovenia, Ungaria. Suntem orientați către cele mai înalte standarde de calitate iar pasiunea este unul dintre motoarele care ne pun în mișcare. Înțelegem că primul pas pentru a duce o viață bună este să avem o calitate de excepție a acesteia. Ne adaptăm și răspundem rapid la schimbările din jur iar scopul nostru este să ajutăm și să oferim soluții pacienților cu nevoi mereu în schimbare. Țintim performanța, prețuim eficiența și credem cu tărie că sănătatea optimă nu este întâmplătoare, ci este un proces susținut și bazat pe prevenție.



ROLUL ANTIINFLAMATOR AL ACIZILOR GRAȘI OMEGA-3 ȘI MECANISMELE METABOLICE ASOCIATE. Acizii grași omega-3, precum acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), sunt cunoscuți pentru proprietățile lor antiinflamatorii. Acești acizi grași sunt implicați în producerea de eicosanoizi, substanțe bioactive care reglează răspunsul inflamator al organismului. Omega-3 inhibă producția de eicosanoizi proinflamatori, cum ar fi prostaglandinele de serie 2, și stimulează producția de eicosanoizi antiinflamatori, cum ar fi prostaglandinele de serie 3. Acizii grași omega-3 reduc simptomele sindromului metabolic, printre care și rezistența la insulină, care reprezintă un factor de risc major pentru diabet. Mai mult decât atât, Omega-3 reduce nivelul de markeri ai diabetului din sânge. Luptă cu inflamația și reduce riscul pentru afecțiunile cardiace.

Moller's Omega-3 este soluția cu garanția celei mai înalte calități; produs natural sub formă de trigliceride cu doza zilnică recomandată de doar două capsule care conțin 2000 mg ulei de pește și 1320 mg acizi grași Omega-3, cu cel mai înalt nivel de puritate și



prospețime, garantat de Moller's. Suplimentarea cu EPA + DHA natural (în forma de trigliceride) determină o creștere mai mare și mai rapidă a indexului Omega-3 comparativ cu suplimentarea cu EPA +

DHA de sinteză (în formă de etili-esteri), la aceleași doze.

Administrarea zilnică pe perioade mari de timp (1-5 ani) are o contribuție mare la scăderea colesterolului și a presiunii sângelui, la scăderea trigliceridelor, îmbunătățind circulația cardiovasculară.

Prin urmare, consumul adecvat de acizi grași omega-3, Moller's Omega-3 contribuie la reducerea inflamației cronice și la menținerea unei stări de sănătate optimă.

Tel: 0722 587 087 / 0735 543 211 / E-mail: marketing@pharmabrand.ro Str. Ocolului nr 2 (bloc The Corner), Ap.1, parter, Sector 2, 020624 Bucharest, Romania www.pharmabrand.ro

Date contact

Cristina Trifan – Area Sales Maganer Republica Moldova, Tel: 0725224606, E-mail: cristina.trifan@pharmabrand.ro



Abbott este o companie multinațională, dedicată elaborării de noi medicamente, tehnologii și moduri de a gestiona sănătatea. De la produse nutriționale și diagnostic de laborator până la dispozitive medicale și terapii farmaceutice, portofoliul vast de produse Abbott abordează necesități importante de sănătate de la naștere până la o vârstă înaintată. De mai bine de 135 de ani, compania a combinat știința și inovația pentru a deveni un lider global de creare a noilor tehnologii în protecția sănătății. Abbott se adaptează și răspunde rapid la schimbările din jur ca să ofere soluții mai bune și să



farmacie.md

ajute oamenii să-și trăiască viața la maxim. Compania Abbott a fost fondată în 1888 de Doctor Wallace C. Abbott, numărându-se printre fondatorii practicii științifice a farmaciei și extinzându-se pentru a satisface nevoile globale de sănătate, promovând noi domenii de cercetare medicală. Pe parcursul istoriei sale Abbott are la activul său mai multe descoperiri și inovații. Pentru a cita doar câteva:



Claritomicina originală (Klacid), primul Ibuprofen introdus în practica medicală cu denumirea Brufen, primele teste diagnostice pentru Hepatita B, HIV etc., Free Style Libre – cel mai utilizat în lume dispozitiv pentru

monitorizarea continuă a glucozei în sânge. Intrând continuu în noi zone – atât științifice, cât și geografice, Abbott a stabilit o tradiție de lungă durată de a ajuta oamenii din întreaga lume să trăiască o viață mai sănătoasă. În prezent, compania Abbott activează în 160 de țări, având în echipă peste 114 000 de angajați. Grindeks este cel mai mare producător de produse farmaceutice din țările baltice, cu sediul central în Riga, Letonia și care funcționează din 1946.



Portofoliul de produse Grindeks este compus cu succes din produse originale, generice și substanțe farmaceutice active, toate produse în conformitate cu cerințele de clasă mondială de siguranță și calitate, sunt vândute în 100 de țări la nivel global

Ne propunem să îmbunătățim viața oamenilor și să facem soluții de sănătate accesibile pacienților.

Grindex

Grinterol®, acid ursodeoxicolic (AUDC) - preparat din grupa farmacoterapeutică: remedii pentru tratamentul afecțiunilor sistemului biliar, remedii cu acizi biliari și derivații lor. Acizii biliari reprezintă componente importante ale bilei având un rol important în stimularea producției de bilă și pentru menținerea solubilității colesterolului în bilă. La



persoanele sănătoase, raportul dintre concentrațiile de colesterol și acizii biliari permite menținerea colesterolului sub formă dizolvată pentru cea mai mare parte a zilei. Ca urmare, nu se pot forma calculi biliari (bila nu este litogenă). La pacienții cu calculi colesterolici

biliari, bila este suprasaturată cu colesterol (este litogenă). După un anumit timp, acest lucru poate provoca precipitarea cristalelor de colesterol și formarea calculilor biliari. **Grinterol®** (AUDC) poate converti bila litogenă în bilă nelitogenă și de asemenea dizolvă treptat calculii biliari colesterolici. Studiile privind efectul preparatului **Grinterol®**



(AUDC) asupra colestazei la pacienți cu tulburări ale drenajului biliar și asupra simptomelor clinice la pacienți cu ciroză biliară și fibroză chistică au arătat un declin rapid al simptomelor de colestază și pruritului, la fel și o scăderii a oboselii la majoritatea pacienților. *Angela Agrigoroae specialist marketing la compania "GRINDEKS" S.A. Riga Sucursala Chișinău*

ALFA[®]
diagnostica

ALFA diagnostica – o companie medicală privată, specializată în diagnosticul clinic de laborator, studii clinice științifice și internaționale de faza I și II ale compușilor medicamentoși promițători și inovativi. Direcțiile clinice ale activității companiei – Centrul Internațional de Alergologie Moleculară și Clinica Multidisciplinară.

Laborator medical și o rețea de centre de testare
Peste 3 000 de teste de laborator.

Soluții inovatoare de diagnostic.

Confort și siguranță la efectuarea testelor.

Centrul Internațional de Alergologie Moleculară
Asistență medicală specializată pentru adulți și copii care suferă de rinită alergică, dermatită atopică și de contact, alergii alimentare și medicamentoasă, astm bronșic, angioedem și imunodeficiențe.

Curs interdisciplinar ediția a VII-a, 12-13 aprilie 2024

Imunoterapie alergen specifică pentru alergia la polenul de ambrozie și a ierburilor cu înflorire timpurie, acarienii prafului de casă și mucegai.

Colaborare științifică și educațională cu Universitatea de Medicină din Viena.

Clinică multidisciplinară

Consultații medicale pentru copii și adulți oferite de medici specialiști în pediatrie, gastroenterologie, hepatologie, endocrinologie, ginecologie, urologie, reumatologie, neurologie, oncologie, boli infecțioase, dermatologie, trihologie și psihologie.

Diagnosticul cu ultrasunete (general și cardiac).

Diagnosticul funcțional (electrocardiografie).

Programe medicale (individuale, Check-Up) pentru clienți corporativi.

Oferirea serviciilor medicale în baza poliței de asigurare (Grawe Carat, Donaris, Moldasig).

Programare online convenabilă la medici specialiști.



În cadrul Spitalului Multidisciplinar Repromed+, pacienții au acces la o gamă extinsă de servicii de calitate, prestate de o echipă de medici profesioniști, în conformitate cu standardele din țările Europei de Vest și SUA.

Spitalul are trei săli de operație și alte trei de naștere. Instituția medicală dispune de 60 de paturi pentru spitalizare, dintre care 10 paturi sunt amplasate în departamentul de terapie intensivă, inclusiv pentru nou-născuți.

Personalul Spitalului își va valorifica abilitățile, utilizând echipamente moderne și aparataj performant (Philips, Hologic, KLS Martin, Tekno, Pentax etc).

Iar Centrul Medical Repromed este amplasat într-o clădire modernă nou construită de 4 etaje (aprox. 2000 m²) cu următoarele structuri funcționale: Secție consultativă: recepție, cabinet ultrasonografie, cabinet examinări, 5 cabinete consultative; Departament reproducere asistată: laborator embriologie, sală de puncție, sală de transfer al embrionilor, cameră pentru colectarea spermei, 4 saloane;

Departament chirurgical: sală de operație, sală terapie intensivă, 5 saloane; Laborator pentru analize biochimice, hormonale, infecții uro-genitale, imunologice, molecular-genetice etc.;

Depozit farmaceutic cu farmacie specializată în problemele reproducerii; Bloc administrativ, sală de conferință.

Centrul este dotat cu echipament și tehnologii medicale de ultimă generație, după standardele europene, care permit prestarea unor servicii de înaltă calitate și maximă eficacitate. Pentru a oferi condiții de maxim confort, Centrul Medical Repromed propune pacienților 10 saloane dotate cu baie proprie, televizor, acces la internet.

Deoarece confortul și siguranța pacienților sunt printre prioritățile de bază ale noastre, clădirile Centrului Medical și a Spitalului Repromed sunt protejate și monitorizată permanent de către o companie de securitate, astfel fiind minimalizate orice eventuale riscuri.

☎ 0 22 955500

📍 Str. Valea Crucii, 19,
Chisinau, Moldova



Centrul de Diagnostic Medical SCANEXPERT a fost fondat în anul 2019 de către o echipă de medici specialiști. Este amplasat în or. Chișinău, str. Tighina 49/5, în clădire separată cu 4 nivele. SCANEXPERT este acreditat la nivel național.

SCANEXPERT se mândrește cu o echipă de profesioniști compusă din medici imagiști cu experiență de peste 10 ani în CT, RMN, USG, ECG, medici consultanți cu renume, de profil chirurgical, terapeutic și pediatric și un management profesionist. O echipă cu o deosebită grijă și înțelegere față de pacienți, în care fiecare membru este pregătit pentru a oferi servicii de calitate la cel mai înalt standard. Pentru examinări sunt prevăzute aparate ECG, USG și CT. Computer Tomograf Siemens SOMATOM EMOTION. Ultrasonograf TOSHIBA APLIO 300 pentru investigații generale. Ultrasonograf TOSHIBA APLIO 400 pentru investigații Doppler, cardio. Secția Imagistică conține: Departamentul Diagnostic Funcțional, Departamentul Medicină Consultativă și Investigații de laborator.

022 22 04 04

CHIȘINĂU, STR. TIGHINA 49/5, STR. N. TESTEMIȚANU 29/5
BĂLȚI, STR. DECEBAL 126/1

PO 01
"NO MORE NAFLD". NOUA NOMENCLATURĂ A
STEATOZEI HEPATICE.

ALEXANDRA FILIPOVA

Departamentul Medicina Internă Nr. 2, Universitatea de
Medicină și Farmacie, Dnipro, Ucraina.

Boala ficatului gras sau boala hepatică steatotică metabolic asociată - ce știm despre această boală? Apar constant date noi, care aduc această boală la un nou nivel, și se pare că se știe totul despre această nosologie, dar lipsește cel mai importante: un standard unificat de îngrijire pentru astfel de pacienți. Fără îndoială, această boală reprezintă o provocare pentru practician datorită evoluției sale comorbide, vulnerabilității multifactoriale a hepatocitului, simptomelor clinice nespecifice și evoluției progresive. În ultimii ani, s-au acumulat suficiente dovezi că boala ficatului gras non-alcoolică (NAFLD) este o consecință a disfuncției metabolice sistemice, reprezentată în principal de sindromul metabolic. Între 2002 și 2023, experții au susținut necesitatea de a schimba denumirea bolii și de a renunța la termenul "non-alcoolică", sugerând utilizarea unor variante mai corecte din punct de vedere etiologic, cum ar fi "metabolică", "asociată cu sindromul metabolic" și "steatotică". Anul trecut, la Congresul internațional de hepatologie al Asociației Europene pentru Studiul Bolilor Hepatice (EASL), care a avut loc la Viena în perioada 21-24 iunie, a fost adoptată o nouă clasificare și nomenclatură a bolii ficatului gras și au fost prezentate prevederile Consensului Delphi. Conform ideilor moderne, în prezent, în locul termenilor NAFLD și steatohepatită non-alcoolică (NASH) ar trebui utilizate noi definiții - boala ficatului steatotică asociată cu disfuncție metabolică (BFSMA) și steatohepatită asociată cu disfuncție metabolică. Principala disfuncție metabolică care stă la baza BFSMA este rezistența la insulină. Stabilirea diagnosticului de BFSMA este recomandată pe baza detectării steatozei hepatice și a cel puțin unuia dintre cele cinci criterii cardiometabolice. Acest anunț va redefini modul în care înțelegem și tratăm boala ficatului gras și va oferi o bază solidă pentru a crește gradul de conștientizare a bolii, pentru a reduce stigmatizarea și pentru a accelera dezvoltarea de medicamente și biomarkeri eficienți.

PO 02
NOMENCLATURA NOUĂ, ABORDĂRI
TERAPEUTICE NOI ÎN BOALA FICATULUI
STEATOZIC ASOCIATĂ DISFUNCȚIEI
METABOLICE

EUGEN TCACIUC

Disciplina de gastroenterologie Departamentul Medicina
Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Boala ficatului steatozic metabolic asociată (BFSMA) este una dintre cele mai frecvente boli metabolice cronice ale ficatului în țările dezvoltate și expune populația la riscul de evoluție către necro-inflamare hepatică, fibroză, ciroză și carcinom hepatocelular. Disfuncția mitocondrială este implicată în debutul BFSMA și contribuie la progresia de la BFSMA la steatohepatita metabolic asociată (SHMA).

Astfel, mitocondriile hepatice ar putea deveni ținta tratamentelor pentru îmbunătățirea funcției hepatice la pacienții cu BFSMA. Prezentarea este dedicată descrierii celor mai importanți pași utilizați pentru potențiale intervenții terapeutice la pacienții cu BFSMA, discută opțiunile actuale adunate atât din dovezile experimentale, cât și din cele clinice, și prezintă câteva opțiuni noi pentru îmbunătățirea potențială a funcției mitocondriale în BFSMA. Mecanismul prin care funcția mitocondrială reglează metabolismul hepatic și, prin urmare, interferează cu evoluția bolii a fost intens investigat. Mai multe studii au arătat că factori precum mitofagia, stresul oxidativ influențează funcția mitocondrială. La pacienții cu BFSMA, perturbarea metabolismului lipidic, mediată de disfuncția mitocondrială, duce la o acumulare excesivă de trigliceride în hepatocite și steatoză hepatică. Disfuncția mitocondrială caracterizată de o dereglare a procesului oxidativ provoacă progresia bolii. Prin urmare, reglarea funcției mitocondriale pare a fi o strategie potențială pentru oprirea progresiei sau chiar tratarea BFSMA. Exercițiile fizice, medicamentele antidiabetice și antioxidanții pot avea potențialul de a inversa tulburările metabolice mitocondriale. Scopul tratamentului steatohepatitei metabolic asociate este de a reduce progresia ei către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. La bazele terapiei stă modificarea stilului de viață și dieta restrictivă în calorii, iar în caz de risc crescut de progresare a fibrozei hepatice – tratament farmacologic. În martie 2024 de FDA a fost aprobat Rezdiffra (resmetirom) pentru tratamentul adulților cu steatohepatită non-alcoolică non-cirrotică cu fibroza hepatică moderată și avansată, pentru a fi utilizat împreună cu dieta și exercițiile fizice. În concluzie, abordarea adecvată și modernă a pacientului cu steatohepatită va permite de a reduce progresarea acestui proces patologic în ciroză hepatică și carcinom hepatocelular.

PO 03
MetALD: NOI OPORTUNITĂȚI DE A ÎNȚELEGE
ROLUL ALCOOLULUI ÎN BOALA STEATOTICĂ A
FICATULUI

ELINA BERLIBA

Disciplina de gastroenterologie Departamentul Medicina
Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Boala hepatică steatotică (SLD) este un termen recent introdus, general pentru toate bolile de ficat care se asociază cu steatoza hepatică, inclusiv boala hepatică steatotică asociată disfuncției metabolice (MASLD) și boala hepatică asociată consumului de alcool (ALD). În plus, a fost stipulată o nouă categorie - boala hepatică asociată cu disfuncția metabolică și consumul de alcool (MetALD). Conform noii nomenclaturi și definiții, pacienții cu MetALD prezintă caracteristici atât ale MASLD, cât și ale ALD, inclusiv steatoza hepatică, 1 factor de risc cardiometabolic din cinci, plus consumul mediu zilnic de alcool de 20–50 g (femei) și 30–60 g (bărbați). Noua definiție recunoaște coexistența și impactul aditiv al consumului de alcool și al factorilor de risc metabolic. Factorii de risc metabolici și genetici sunt cei mai puternici

predictori ai severității fibrozei hepatice asociate cu alcoolul. Studiile observaționale arată că pacienții cu MetALD și ALD precoce au un risc de peste trei ori mai mare de a dezvolta ciroză decompensată în comparație cu pacienții cu MASH, cât și un risc crescut pentru carcinomul hepatic. Este bine cunoscut faptul că consumul concomitent de alcool agravează prognosticul MASLD și ALD. Cu toate acestea, patogeneza MASLD și ALD este multifactorială, incomplet înțeleasă, iar impactul adevărat al consumului de alcool asupra dezvoltării și progresiei SLD a rămas neclar. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a delimita riscul relativ conferit de factorii metabolici, diferite cantități (și tip) de alcool și alți factori patofiziologici care ar putea influența dezvoltarea bolii, progresia, precum și obiectivele de tratament. Foarte important, tratamentul actual al SLD ar trebui să vizeze atât corecția factorilor cardiometabolici, cât și abținerea alcoolului. Proiectele viitoarelor studii clinice privind tratamentul MASLD, MetALD și ALD trebuie să ia în considerare caracteristicile atât ale MASLD, cât și ale ALD. Stipularea criteriilor stricte pentru devizarea acestor entități distincte în cadrul studiilor clinice ar oferi perspective semnificative asupra eficacității tratamentelor într-un spectru mai larg de pacienți. **Cuvinte cheie:** boala hepatică asociată cu disfuncția metabolică și consumul de alcool, MetALD.

PO 04**STEATOZA HEPATICĂ LA PACIENȚII SLABI CU FACTORI CARDIOMETABOLICI ȘI FĂRĂ.****ADELA ȚURCANU***Disciplina de gastroenterologie Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"*

Aproximativ 10-20% dintre persoanele cu steatoză hepatică sunt normoponderali sau chiar subponderali. Recunoașterea din ce în ce mai mare a fenotipului slab „metabolic nesănătos” a condus la identificarea bolii ficatului steatotic la indivizii cu IMC non-obezi, identificându-se printr-un indice de masă corporală <23kg/m² la asiatici și <25kg/m² la europeni și americani. Boala ficatului steatotic la slabi (BFS-slabi) se asociază cu o prevalență mai mică a diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, hipertrigliceridemie, obezității și sindromului metabolic, dar cu scoruri mai mari de fibroză hepatică și rate mai înalte de morbiditate cardiovasculară și mortalitate de orice cauză în stadii avansate. BFS-slabi este clasificată în două subtipuri mari, bazate pe epidemiologie, istorie naturală și prognostic: tipul 1, care apare la indivizii cu adipozitate viscerală și rezistență la insulină și tipul 2, care apare la indivizii cu steatoză hepatică rezultată din boli monogenice. BFS-slabi pare să aibă o asociere mai mare cu factorii de risc genetici, sugerând o adaptabilitate metabolică mai mică la o anumită masă corporală. Iar, progresia este afectată de multiple mecanisme epigenetice. Oare BFS – slabi reprezintă un continuum cu Boala ficatului steatotic la obezi sau reprezintă o patologie unică? Aceasta este o întrebare importantă atât pentru prevenire,

cât și pentru tratament, deoarece diferite etiologii pot să nu răspundă în același mod la aceeași intervenție.

PO 05**STEATOZA HEPATICĂ ȘI VIRUSUL HEPATIC TIP C.****GHEORGHE HAREA***Disciplina de gastroenterologie Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"*

Infecția cu virusul hepatitei C încă rămâne o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, reprezentând una din cauzele principale ale bolilor hepatice. Potrivit datelor OMS, în 2021 existau 58 milioane de persoane infectate cu VHC pe glob, cu aproximativ 1.5 milioane de noi infecții anual și circa 290 mii decese rezultate din infecția cu VHC. Până în prezent nu există un vaccin protector disponibil, dar medicamentele antivirale cu acțiune directă au revoluționat tratamentul acestei infecții, fiind capabile să vindece peste 95% dintre bolnavii infectați. Totuși, tabloul asimptomatic al bolii face ca multe persoane să rămână nediate diagnosticate până în fazele avansate ale bolii. Unul dintre factorii cu impact asupra progresării bolii în hepatita cronică virală C este steatoza hepatică, care, odată dezvoltată, crește riscul de evoluție spre ciroză hepatică dar și de apariție a hepatocarcinomului. Relația dintre infecția cu VHC și steatoza hepatică este una mai complexă și există două posibilități de coexistență, în funcție de genotipul viral – steatoza dependentă de virusul VHC, în genotipul 3 și steatoza independentă de virus, în genotipul non-3, iar fiecare dintre ele are mecanismul său de apariție și impact asupra sănătății pacientului după tratamentul antiviral. **Cuvinte cheie:** hepatita cronică virală C, steatoza hepatică

PO 06**INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ PE FONDAL DE CRONICĂ****NATALIA TARAN***Laboratorul de Cercetare în Gastroenterologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Insuficiența hepatică acută pe cronică (ACLF), este o formă acută severă de ciroză hepatică decompensată, caracterizată prin insuficiența sistemică de organe, și recunoscută ca o entitate clinică asociată cu risc de deces pe termen scurt (28 de zile). ACLF este cauzat de un răspuns inflamator sistemic excesiv declanșat de factori precipitanți (infecție microbiană confirmată prin sepsis, hepatită alcoolică severă, hemoragie digestivă superioară, hepatita toxico-medicamentoasă, hepatita virală acută B, infecția cu virusul hepatitic E, insuficiență cerebrală sau renală drog-indusă). Factorul precipitant al ACLF este o leziune acută intrahepatică sau extrahepatică care poate provoca disfuncție de organ. Insuficiența hepatică acută în CH decompensată se poate dezvolta în orice moment. Atât pacienții cu decompensare anterioară, cât și cei fără necesită includuși în definiția ACLF. Fiecare pacient, internat pentru ACLF, sau care dezvoltă ACLF în perioada

spitalizării, necesită supus unui examen sistematic pentru identificarea factorilor precipitanți. Principiul de bază pentru managementul ACLF: diagnosticarea și tratamentul factorilor precipitanți și oferirea suportului de organ. Pacienții cu ACLF care necesită monitorizare atentă sau suport de organ, ar trebui internați la UTI, aceștea prezintă risc crescut de infecții nosocomiale, și necesită evaluări în funcție de caz. Prognosticul pacienților cu ACLF trebuie evaluat la 3-7 zile de suport complet de organ. Malnutriția și sarcopenia trebuie suspectate precoce, menținute și evaluate periodic. O evaluare precoce pentru transplantul hepatic (TH) necesită propusă pentru toți pacienții cu ACLF sever. TH cu donator în moarte cerebrală cu grea marginală și cu donator viu trebuie luat în considerare pentru pacienții cu ACLF-3. **Cuvinte cheie** – ACLF, factori precipitanți, transplant hepatic, disfuncție de organ.

PO 07

BOLI DE FICAT ȘI SĂNĂTATEA REPRODUCTIVĂ LIUDMILA TOFAN-SCUTARU

Disciplina de gastroenterologie Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Problemele hepatice în sarcină constituie o provocare, fiind asociate cu un risc semnificativ de morbiditate și mortalitate maternă și fetală. **Obiective:** A oferi profesioniștilor din domeniul sănătății informații bazate pe dovezi disponibile privind abordarea sănătății reproducerii la femeile cu boli hepatice cronice (BHC) preexistente sarcinii, boli hepatice (BH) acute, care apar în timpul sarcinii, precum și BH unice sarcinii. **Materiale și metode.** Prezentarea recomandărilor de practică clinică privind sănătatea reproductivă și managementul BH în timpul sarcinii. Se oferă informații privind siguranța medicamentelor folosite în gestionarea BHC periconcepție, în timpul sarcinii și alăptării. Se furnizează informații despre evaluarea BH în sarcină și siguranța investigațiilor, incluzând momentul optim pentru realizarea acestora. Se propun recomandări în managementul BHC în timpul sarcinii și alăptării, acoperind o varietate de condiții cum ar fi boala Wilson, hepatita autoimună, BH colestatice, BH steatotice asociată disfuncției metabolice, BH legată de alcool, tumorile hepatice benigne și maligne, ciroza și hipertensiunea portală, beneficiarii de transplant. Se oferă recomandări de gestionare a sarcinii pentru reducerea riscului transmiterii perinatale a virusurilor hepatitelor virale. Atenție se acordă și tulburărilor hepatice gestaționale, care necesită investigație și management prompt pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea maternă și fetală. **Concluzii:** Consilierea sănătății reproductivă și accesul la îngrijirea medicală, care implică colaborarea medicală între diverse specialități, cu aplicarea recomandărilor personalizate pentru gestionarea optimă a BH, în baza dovezilor disponibile, poate atenua riscurile suferințelor hepatice și garanta un parcurs sigur al femeilor în timpul sarcinii, nașterii și postpartum. **Cuvinte cheie:** Sarcina. Boală hepatică. Consiliere. Livrare.

PO 08

ENHANCING THE MANAGEMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA - ONCOLOGIST PERSPECTIVE

Malgorzata Osmola, MD

Masovian Oncological Hospital, Warsaw, Poland

Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) remains a challenge in oncology, necessitating a multidisciplinary approach for effective treatment. The main challenge in patients with HCC, is not only dealing with cancer itself but also with liver cirrhosis of different origin, an underlying cause of HCC. For the successful management of HCC, integration of the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) is necessary, emphasizing its pivotal role in guiding treatment decisions and prognostication. BCLC classification stratifies HCC patients into distinct stages based on tumor burden, liver function, and performance status, thereby facilitating individualized management strategies. Early-stage HCC (BCLC 0-A) is characterized by well-preserved liver function and small, solitary tumors amenable to curative therapies such as liver resection, liver transplantation, or local ablation. Intermediate-stage disease (BCLC B) encompasses patients with multifocal tumors or vascular invasion, often managed with locoregional therapies like transarterial chemoembolization (TACE) or radioembolization. Advanced-stage HCC (BCLC C) includes patients with extensive disease or extrahepatic spread, for whom systemic therapies are recommended. Finally, end-stage HCC (BCLC D) denotes patients with decompensated liver function or performance status, warranting best supportive care. The current standard of care in the unresectable or metastatic HCC is the combination of the treatment of atezolizumab (anti-programmed death ligand 1 PD-L1) with bevacizumab (anti-vascular endothelial growth factor, VEGF), based on the result of phase 3 trial IMbrave150 study. In certain cases, multikinase inhibitors can be considered, like Sorafenib, based on the results of SHARP study, or Lenvatinib. Patients amenable for the systemic treatment are those with Child-Pugh liver function class A, and good performance status. Patients with HCC demand a multidisciplinary approach, clinicians should integrate the BCLC classification in the management of those patients. Furthermore, the therapeutic modalities of systemic treatment in HCC are evolving and should be implemented in the management of HCC patients.

PO 09

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ VĂZUTĂ PRIN PRIZMA NOILOR RECOMANDĂRI DE LA CONSENSUL BAVENO VII

DENIS ARDELEANU

*Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de
Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

La conferința Baveno VII s-a efectuat o revizuire amănunțită a literaturii medicale și au fost discutate și

convenite o serie de declarații și recomandări privind hipertensiunea portală. Principalele domenii de discuție au fost relevanța și indicațiile pentru măsurarea gradientului presiunii venoase hepatice ca standard de aur, utilizarea instrumentelor non-invazive pentru diagnosticul hipertensiunii hepatice, impactul terapiilor etiologice și non-etiolgice asupra evoluției cirozei, prevenirea primului episod de decompensare, managementul unui episod hemoragic acut, prevenirea decompensării ulterioare, precum și diagnosticul și managementul venei splanhnice, tromboză și alte tulburări vasculare ale ficatului. La pacienții cu ciroză legată de steatohepatită non-alcoolică, deși un gradient de presiune portală ≥ 10 mmHg rămâne puternic asociat cu prezența semnelor clinice de hipertensiune portală. În ciroza de etiologie virală sau legată de conumul de alcool, o scădere a gradientului presiunii portale ca răspuns la beta-blocante neselective este asociată cu o reducere semnificativă a riscului de sângerare variceală sau a altor evenimente decompensatoare. Carvedilolul este de elecție pentru a preveni prima decompensare și prima și hemoragia recurentă la pacienții cu ciroză hepatică. Pacienții cu ciroză compensată care nu sunt candidați pentru inițierea beta-blocante neselective (contraindicație/intoleranță) pentru prevenirea decompensării trebuie supuși unei endoscopie pentru screening variceal dacă fibroza hepatică este ≥ 20 kPa sau numărul de trombocite este $\leq 150 \times 10^9/L$. Este încurajat efectuarea noilor cercetări pentru a îmbunătăți managementul ulterior al pacienților cu hipertensiune portală. **Cuvinte cheie:** Hipertensiune portală, beta-blocante, varice, prognostic.

PO 10

ATENȚIE ASUPRA FORMAȚIUNILOR CHISTICE A FICATULUI

LUCIA COBĂLTEAN

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testițanu”

Leziunile chistice ale ficatului reprezintă un grup de formațiuni cu caracter heterogen frecvent întâlnite în practica medicală. O atenție deosebită atrage varietatea factorilor etiologici, mecanismelor patogenetice și prezentarea clinico-imagistică a acestor leziuni. Evaluarea diagnostică poate varia de la chisturi simple până la leziuni cu caracter malign ce vor conduce spre un final rezervat pentru pacient. Chisturile hepatice pot fi infecțioase și neinfecțioase. Cea mai bine cunoscută leziune chistică de genă parazitară este chistul hidatic, pe când cele noninfecțioase pot fi divizate în chisturi benigne, pre-maligne, maligne și leziuni posttraumatice. Cu toate acestea, cel mai frecvent întâlnit în practica medicală este chistul hepatic simplu, care nu prezintă dificultăți pentru diagnosticul și conduita pacientului. Aceste chisturi pot purta un caracter congenital și cel mai frecvent se întâlnesc la femei în vârstă de 40-70 ani. Prezentarea clinică poate fi extrem de diversă, începând de la varianta asimptomatică, semne clinice nespecifice până la asocierea clinicii febrile

cu sindrom dolo exprimat. Cea mai simplă și comună metodă de diagnostic a leziunilor chistice o reprezintă ultrasonografia abdominală, ce permite stabilirea certă a caracterului leziunii. În cazul formațiunilor ce poartă un caracter incert și necesită un diagnostic diferențial drept instrumente oportune vor fi considerate tomografia computerizată cu contrastare sau evaluarea prin rezonanță magnetică. Testele serologice și ultrasonografia cu contrast deasemenea pot fi utile în diferențierea chisturilor complexe. În cazul afectării polichistice se pot utiliza testele genetice, dar ele nu vor influența managementul ulterior al pacientului. Conduita pacientului cu leziuni chistice este în funcție de caracterul acestora. Dese ori managementul se poate baza doar pe supravegherea în dinamică, în alte situații va fi necesară aspirarea sau drenarea chirurgicală a acestora. Terapia medicamentoasă va depinde de etiologie și volumul procedurilor necesare. În concluzie: leziunea chistică hepatică reprezintă o entitate ce implică multipli factori etiologici și patogenetici, astfel necesitând o abordare complexă de diagnostic și decizia tacticii de management a pacientului. **Cuvinte cheie:** Formațiune chistică, afectare hepatică, chist infecțios, chist non-infecțios.

PO 11

O ABORDARE METABOLICĂ A MANAGEMENTULUI BOLII HEPATICE STEATOZICE METABOLIC ASOCIATE: ȚESUTUL ADIPOS CA ORGAN METABOLIC. REZOLVĂM PROBLEMA STEATOZEI PRIN TRATAREA OBEZITĂȚII.

ANGELA PELTEC

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testițanu”

Țesutul adipos (ȚA), considerat cândva un simplu organ de stocare a grăsimilor, este acum recunoscut ca fiind o entitate dinamică și complexă, crucială pentru reglarea fiziologiei umane, inclusiv a proceselor metabolice, echilibrului energetic și răspunsului imun. Cunoaștem două tipuri principale de țesut adipos: țesut adipos alb (ȚAA) pentru stocarea energiei și țesutul adipos brun (ȚAB) pentru termogeneză. În plus, recent ca fost descris al treilea tip, ȚA bej (maro în alb), capabil să exercite funcțiile precum de stocare a energiei așa și de termogeneză în funcție de solicitările fiziologice. ȚAA subcutan este în general considerat mai sănătos din punct de vedere metabolic în comparație cu ȚAA visceral. În schimb, ȚAA visceral, care se găsește în jurul organelor interne, este activ din punct de vedere metabolic și eliberează acizi grași direct în circulația portală, ceea ce duce la rezistență la insulină și la creșterea prevalenței sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare. De asemenea, grăsimea viscerală este mai predispusă la inflamație, contribuind la un risc mai mare de patologii cronice. ȚAA, dincolo de stocarea lipidelor, este implicat în diverse activități metabolice, în special lipogeneza și lipoliza, esențiale pentru menținerea homeostaziei energetice. De asemenea, acesta funcționează

și ca organ endocrin, secretă adipokine care influențează procesele metabolice, inflamatorii și procesele imune. Cu toate acestea, o disfuncție în ȚAA, în special legată de obezitate, duce la tulburări metabolice, inclusiv incapacitatea de a stoca în mod corespunzător excesul de lipide, ceea ce duce la depunerea ectopică de grăsime în organe precum ficatul, contribuind la dezvoltarea boala ficatului steatozic (BFS). Când capacitatea de stocare a acizilor grași de către ȚAA subcutanat atinge maximă, ȚA nu mai poate stoca eficient lipidele, ceea ce duce la redirectionarea fluxului de lipide către alte organe. Acest lucru are ca rezultat acumularea ectopică de grăsime, în principal în ȚAA visceral și ficat, provocând rezistență la insulină și complicații metabolice asociate prin intermediul unor efecte lipotoxice și de mecanisme determinate de inflamație. Acumularea de trigliceride în hepatocite, inițial reprezintă un răspuns protector la excesul de acizi grași liberi circulanți și poate duce nu numai la stres celular și la deteriorarea celulelor. Intervenția promptă în momentul diagnosticului este crucială pentru a reduce progresia bolii în stadii avansate. Deoarece pierderea în greutate este pilonul principal în tratarea BFS, această deschide ușa pentru o mare varietate de posibilități terapeutice abordări posibile care pot fi adaptate în funcție de caracteristicile pacientului. Aceasta include dieta, exercițiile fizice, medicamentele antiobezitate și procedurile bariatrice endoscopice și chirurgicale. Medicamentele și intervențiile bariatrice oferă o pierdere în greutate mai durabilă, ceea ce a fost evident pentru a avea o oarecare îmbunătățire a scorului de activitate al BFG și fibrozei. Eficacitatea exactă a acestor intervenții trebuie să fie evaluată în continuare în cadrul unor studii clinice standardizate și bine concepute, randomizate și controlate.

Cuvinte cheie: steatoza hepatică, obezitate, țesut adipos organ metabolic

PO 12

BOALA HEPATICĂ STEATOTICĂ LA COPII
NINELI REVENCO¹; OTILIA MARGINEAN²;
RODICA EREMCIUC¹

¹Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău Republic Moldova, ²Departamentul Endocrinologie pediatrică, Spitalul Clinic de Copii "Louis Țurcan", Clinica Pediatrică Nr. 1, Timișoara, România

Obezitatea infantilă este o problemă globală de sănătate publică. Aproape 19% dintre copiii și adolescenții din întreaga lume sunt supraponderali sau obezi, actualmente cu o tendință ascendentă. Obezitatea este o afecțiune asociată cu diverse comorbidități, inclusive la nivelul ficatului, ce implică un risc crescut de acumulare de grăsime în hepatocit, anterior cunoscut sub acronimul NAFLD (Boala ficatului gras non-alcoolic). Datele recente prezintă revizuirea nomenclaturii, fiind redenumită drept „Boala ficatului gras asociat disfuncției metabolice (MAFLD)”, susținând ipoteza că steatoza hepatică este o componentă cheie a grupului mare de anomalii clinice și de laborator ale sindromului metabolic. Există asemănări,

diferențe și diferențe în ceea ce privește cauzele, istoria naturală și prognosticul bolilor hepatice grase la copii în comparație cu adulții. În populația pediatrică. MAFLD este una dintre principalele complicații ale obezității și a devenit cea mai frecventă boală hepatică la copii și adolescenți. Asemenea, MAFLD este o afecțiune multisistemică caracterizată prin prezența degenerării hepatice grase asociată cu exces de adipocite, prediabet/diabet de tip 2 sau dereglare metabolică. Prin acest review ne propunem să elucidăm cele mai recente cunoștințe științifice despre MAFLD la copii, în scopul de prezenta dinamica complexă care sta la baza acestei afecțiuni, concentrându-se pe aspectele moleculare noi. Noile criterii de diagnostic MAFLD oferă pediatriilor o schelă conceptuală pentru diagnosticarea bolii, stratificarea riscului și îngrijirea clinică și multidisciplinară îmbunătățită și se aliniază cu o definiție care este valabilă pe toată durata vieții. **Cuvinte cheie:** MAFLD – boala hepatică steatotică metabolic asociată, NAFLD – boala ficatului gras non-alcoolică, obezitate, copii.

PO 13

METODELE NON-INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICAREA MASLD

LAURA ILIESCU, INESA TOACĂ

Departamentul de Medicina Interna, Fundeni, Bucuresti, Romania

Introducere: Boala hepatică steatotică asociată disfuncției metabolice (MASLD), cunoscută anterior sub numele de boală hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD), și steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH), termenul de înlocuire a steatohepatitei non-alcoolice (NASH), sunt recunoscute ca fiind cele mai frecvente boli hepatice. Numărul de pacienți cu aceste boli este în creștere rapidă la nivel mondial, datorită prevalenței tot mai mari a obezității și a diabetului de tip 2. **Scop:** Studiul literaturii revizate privind metodele non-invazive în diagnosticarea MASLD-ului folosind cuvintele cheie: MASLD, metode non-invazive. **Rezultate:** Acest studiu a evoluat diferite studii privind metodele non-invazive cele mai eficiente pentru diagnosticarea a bolii hepatice steatotică asociată disfuncției metabolice (MASLD). *Testele non invazive* în diagnosticarea fibrozei hepatice a MASLD care utilizează testele biochimice includ: *markerii direcți*, care măsoară substanțele direct legate de metabolismul fibrozei hepatice, și *markerii indirecti*, care sunt calculați prin combinarea valorilor de laborator măsurate în mod obișnuit. *Markerii direcți* includ domeniul 7s al colagenului de tip IV, testul ELF, acidul hialuronic, izomerul de glucozilare al proteinei de legare Mac2 (M2BPGi) și peptida de procolagen de tip III (PIIIP). În Europa și în Statele Unite, testul ELF, care combină acidul hialuronic, PIIIP și inhibitorul tisular al metaloproteinei matriceale 1, este considerat a avea o performanță diagnostică ridicată. *Markerii indirecti* includ indicele de fibroză-4 (FIB-4), scorul de fibroză NAFLD (NFS) și trombocitele. Indicele FIB-4 poate fi calculat folosind nivelul transaminazei aspartat, nivelul ALT, numărul de trombocite și vârsta pacientului și poate fi

evaluat în practica generală prin combinarea elementelor care sunt măsurate în practica zilnică. Un alt studiu a elucidat *Criteriile cardiometabolice (cel puțin unul din 5 criterii) în diagnosticarea MASLD-ului*: 1. $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ sau $CA > 94 \text{ cm}$ (M), 80 cm (F); 2. Glucoza serică $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dl) sau $HbA1c \geq 5.7\%$ (39 mmol/L) sau DZ tip II sau tratamentul DZ tip II; 3. $TA \geq 130/85 \text{ mmHg}$ sau tratamentul specific antihipertensiv; 4. TAG plasmatic $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dl) sau tratamentul statinic (antilipidic); 5. HDL-colesterol plasmatic $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dl) (M) și $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ (50 mg/dl) (F) sau tratamentul statinic (antilipidic). **Concluzie** Indicele FIB-4 este puternic recomandat de multe ghiduri ca un instrument simplu și eficient pentru a detecta fibroza avansată la pacienții cu MASLD. Nu există în prezent markeri cu performanțe diagnostice ridicate care să fie recunoscuți la nivel mondial. **Cuvinte cheie:** MASLD, FIB-4, metode non-invasive

PO 14**DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL SARCOPENIEI
DUMITRU CRAVCENCO***Centrul Medical ScanExpert*

Sarcopenia (greacă sarx „carne” și penia „sărăcie”) este descrisă în mod obișnuit ca o tulburare progresivă și generalizată a mușchilor scheletici. Dincolo de îmbătrânire au fost identificați mulți factori care contribuie la fenotipul sarcopenic, cum ar fi malnutriția, inactivitatea și bolile cronice precum boala pulmonară obstructivă cronică, diabetul zaharat și cancerul. În diferite tipuri și stadii de cancer, inclusiv cancerul pulmonar, sarcopenia s-a dovedit a fi asociată cu o supraviețuire mai slabă. Până în prezent, nu a fost atins un consens internațional cu privire la sarcopenie. Și până acum, se folosesc diferite abordări pentru a cuantifica sarcopenia. Definiția și criteriile de diagnostic cele mai utilizate pe scară largă pentru sarcopenie au fost stabilite de Grupul de lucru european privind sarcopenia la persoanele în vârstă (EWGSOP) și susținute de grupul de lucru din Asia pentru sarcopenie. Acestea au fost aprobate pentru practica clinică și cercetare de către diverse societăți științifice internaționale. În consecință, sarcopenia poate fi determinată de puterea musculară, cantitatea, calitatea și performanța fizică. Standardul de aur pentru evaluarea neinvazivă a mușchilor în cadrul sarcopeniei este imagistica prin CT cu evaluarea densității țesutului muscular la nivelul vertebrei lombare L3. Densitatea musculară poate fi măsurată pe o arie în secțiune transversală (SMA) pe imagistica CT axială și transformată într-un indice ajustat în funcție de înălțime, indicele mușchilor scheletici (SMI), similar cu indicele de masă corporală (IMC). Atenuarea densității musculare scheletice derivată din CT (SMRA) este o măsură a calității mușchilor care este asociată cu funcția, forța și performanța fizică. Prin urmare, SMA sau SMI în combinație cu SMRA pot permite evaluarea completă a sarcopeniei, numai prin CT, dacă valorile limită respective sunt disponibile. **Cuvinte cheie:** sarcopenia, CT (tomografie computerizată), mușchii.

PO 15**ALTERAREA MASEI SCHELETICE ÎN
OBEZITATE. SARCOPENIA ȘI OBEZITATEA
SARCOPENICĂ: CUM GESTIONĂM?****DIANA BUGA***Direcția Transplantologie, Agenția de Transplant
Republica Moldova*

În ultimele decenii, în urma incidenței crescute a obezitității, disfuncția metabolică a ajuns să reprezinte cauza principală a bolilor hepatice. Prezentarea clinică clasică a pacientului cirotic s-a schimbat, cu creștere dramatică a subiecților care apar supraponderali sau obezi. Datorită unui stil de viață “obezogen” (lipsa activității fizice, malnutriție, cu un exces de aport caloric împreună cu un deficit de proteine și micronutrienți), acești pacienți dezvoltă frecvent o afecțiune clinică complexă definită ca obezitate sarcopenică (OS). Interacțiunea dintre ciroză și OS constă în implicarea unor mecanisme patogenetice multiple, inclusiv malnutriția/malabsorbția, inflamația cronică, hiperamoniemia și rezistența la insulină. Prezența OS agravează evoluția pacienților cu ciroză, afectând morbiditatea și mortalitatea generală. Societățile internaționale de nutriție și boli hepatice sunt de comun acord asupra recomandării utilizării alimentelor ca parte integrantă a procesului de vindecare în managementul complex al acestor pacienți, inclusiv reducerea aportului caloric, suplimentarea cu proteine, micronutrienți și restricția de sodiu. **Cuvinte cheie:** ciroza hepatică, obezitate, obezitatea sarcopenică, BCCA;

PO 16**OPTIMIZAREA STILULUI DE VIAȚĂ
(TRATAMENTUL NUTRIȚIONAL ȘI ACTIVITATEA
FIZICĂ) ÎN MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII
SARCOPENICE ÎN ERA BOLILOR CRONICE
NETRANSMISIBILE****LAURA MIHALACHE***Disciplina Diabet, Nutriție, Boli Metabolice,**Universitatea de Medicină și Farmacie "Gh. T. Popa",*

Obezitatea reprezintă o mare problemă de sănătate publică și o provocare pentru sistemele de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și la nivel național. Deși obezitatea este o boală cronică recunoscută ca fiind un factor de risc important pentru numeroase patologii cronice, prevalența ei a crescut progresiv de-a lungul timpului. Posibilitățile terapeutice actuale includ tratamentul nutrițional, activitatea fizică, terapia comportamentală, tratamentul farmacologic, precum și cel chirurgical. Tratamentul nutrițional, activitatea fizică și terapia comportamentală sunt mijloace terapeutice ce trebuie implementate în fiecare etapă a evaluării și diagnosticării supraponderii sau obezitității. Scăderea ponderală de 5% este valoarea limită în vederea obținerii beneficiilor clinice. Beneficiile sunt cu atât mai mari cu cât scăderea ponderală este mai importantă și ținte ponderale mai ambițioase pot fi stabilite în cazuri individualizate, dacă acestea pot fi atinse în condiții de siguranță, importantă fiind menținerea noii greutate obținute pentru o perioadă cât mai lungă de timp. În ceea

ce privește tipul de intervenție nutrițională, recomandările actuale se concentrează pe obținerea deficitului caloric, fără a se face referiri specifice legate de caracteristicile dietei din punct de vedere a compoziției în macronutrienți. Alegerea strategiilor de schimbare a stilului de viață se va face individualizat, după o evaluare complexă și completă, în funcție de eventuale complicații și/sau comorbidități, posibilitățile și preferințele pacientului, disponibilitatea alimentelor și factorii culturali. Programele de educație terapeutică trebuie asigurate de către profesioniști în domeniu, pe baza unui plan stabilit individual, cu scopuri și metode specifice. **Cuvinte cheie:** obezitate, tratament nutrițional, activitate fizică, terapie comportamentală

PO 17

EFICIENȚA CURSULUI ONLINE DE EDUCAȚIE ALIMENTARĂ ÎN RÂNDUL UNUI SEGMENT POPULAȚIONAL ADULT

VICTORIA URSU

Dietetician-nutriționist, Fondator SRL "Nutheia Education"

Nutriția este definită ca știința care interpretează interacțiunea dintre nutrienți și alte substanțe din hrană și implică înțelegerea modului în care acestea afectează sănătatea umană

și prevenirea bolilor. Rolul nutriționistului este de a-i ajuta pe oameni să-și definească o conduită alimentară echilibrată, ținându-se cont de multe particularități. Echilibrul alimentar este esențial pentru menținerea sănătății și bunăstării noastre, la fel acesta impactează echilibrul ponderal. Din păcate oamenii sunt mai dispuși să lucreze la conduita alimentară atunci când priza este un corp suplu. Pentru a obține rezultate, ei se adresează la diverși specialiști ce activează în centre de nutriție, cabinete private, în spitale sau alte centre medicale. Și pentru că totul evoluează datorită globalizării (la care a contribuit și pandemia), începând cu anul 2020 au început a prinde interes serviciile nutriționale de tip online. Pentru că rezultatele apar atunci când sursele educaționale sunt sigure și recomandările sunt aplicate la modul practic, în calitate de masterandă la programul "Nutriție Clinică și Comunitară", Facultatea de Medicină, UMFST Târgu Mureș, pe perioada anilor de studii 2019-2021, mi-am propus să măsoz eficiența unui curs online de educație alimentară în rândul unui segment populațional adult (lucrarea de master). Mai exact m-au interesat rezultatele participanților în ce privește pierderea de greutate și gradul lor de satisfacere.

Concluzii: Cursurile de nutriție online au un grad sporit de eficiență. Persoanele chestionate în proporție de 75% au obținut rezultate foarte bune în pierderea greutății, iar 85% au un grad înalt de satisfacere.

PO 18

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC PERSONALIZAT AL OBEZITĂȚII: ABORDARE MODERNĂ

LORINA VUDU

Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Obezitatea este o boală cronică multifactorială, caracterizată prin acumularea excesivă de țesut adipos în organism din cauza dezechilibrului dintre aportul și consumul de energie, care necesită o abordare multidisciplinară pentru un tratament eficient. Obezitatea este rezultatul interacțiunii factorilor genetici și a celor de mediu, stilul de viață nesănătos, alterarea sistemului neuroendocrin cu formarea unui comportament alimentar dezechilibrat. Un tratament de succes al obezității este posibil prin setarea unor obiective realiste și prin modificări permanente ale stilului de viață, consumul unei cantități reduse de calorii și activitate fizică cu arderea mai multor calorii. Tratamentul eficient și de succes al obezității poate fi realizat la un pacient motivat, de către o echipă de profesioniști din domeniul sănătății, efectuat cu răbdare și evitarea stigmatizării persoanei cu obezitate. Nu există un tratament ideal al obezității, care să asigure o evoluție ideală în sensul pierderii excesului de greutate și menținerii ulterioare a unei greutăți sănătoase. Există o serie de metode în tratamentul obezității: regimuri, dietoterapie, terapie cu exerciții fizice, terapie cu medicamente, terapie comportamentală, chirurgie bariatrică. Complexitatea mecanismelor patogenetice ale obezității impune o abordare terapeutică structurată, continuă, centrată pe persoană și adaptată obiectivelor terapeutice. Având în vedere comorbiditățile și complicațiile asociate obezității, beneficiile controlului ponderal sunt multiple și dependente de gradul scăderii ponderale și menținerea noii greutăți pe o perioadă cât mai lungă. În selectarea medicației trebuie ținut cont de mecanismul de acțiune, de reacțiile adverse, de siguranța și tolerabilitatea fiecărui agent, în contextul general al comorbidităților fiecărui pacient. În prezent există patru medicamente aprobate de către Agenția Europeană pentru Medicamente pentru utilizare pe termen lung în managementul obezității: Liraglutida, Semaglutida, Naltrexonă/bupropionă într-un comprimat combinat și Orlistat. **Cuvinte cheie:** obezitate, tratament farmacologic.

PO 19

CHIRURGIA METABOLICĂ ÎN BOALA HEPATICĂ STEATOTICĂ METABOLICĂ ASOCIATĂ

DUMITRU CAZACU

IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" Medic chirurg, secția chirurgie hepatobiliopancreatică

Actualmente boala ficatului steatozic metabolic asociată (BFSMA) reprezintă cea mai frecventă cauză a afecțiunilor hepatice cronice benigne la nivel mondial. Incidența acestei patologii la pacienții cu obezitate morbidă supuși intervențiilor chirurgicale bariatrice și metabolice atinge un nivel foarte înalt, uneori poate depăși 90% cazuri, iar până la 5% cazuri din acest contingent de pacienți pot avea ciroză hepatică. Obezitatea prezintă o epidemie a secolului XXI, cu creșterea semnificativă a incidenței acesteia devenind o problemă stringentă în sănătatea publică la nivel mondial cu impact socio-economic major. Cea mai eficientă

modalitatea de tratament al obezității morbide este prezentată de chirurgie bariatrică și metabolică. Scopul principal al chirurgiei bariatrice nu este doar obținerea unei pierderi substanțiale și durabile în greutatea corporală, și de a obține o remisie a comorbidităților asociate obezității. Conform datelor literaturii de specialitate, chirurgia bariatrică și metabolică asigură ameliorarea histologică considerabilă ale steatozei, steatohepatitei și fibrozei, mai mult de 50% din pacienți fiind tratați după intervenția efectuată. Actualmente în literatura de specialitate sunt demonstrate multiple studii axate pe determinarea eficacității chirurgiei bariatrice și metabolice, fiabilitatea rezultatelor fiind evaluată prin reducere steatozei, inflamației hepatice și fibrozei. Dar totuși, pentru aprecierea criteriilor de selecționarea pacienților și determinarea certă a beneficiilor chirurgiei bariatrice ca o strategie de tratament pentru BFSMA, sunt necesar studii ulterioare.

PO 20

ABORDAREA NUTRIȚIONALĂ A PACIENTULUI BARIATRIC

Veronica CERNELEV¹, ADRIAN HOTINEANU³,
Dumitru CAZACU^{2, 3}

¹Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Testemițanu", ²Catedra Chirurgie nr.2 ; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" ;
³Spitalul Repromed

Obezitate este o condiție clinică cronică și progresivă care afectează persoanele de diferite vârste. Instrumentele utilizate, ca prima intenție, pentru controlul greutateii sunt educarea și individualizarea principiilor alimentare ținând cont de necesitățile pacientului, asigurarea un regim somn-veghe cit se poate de fiziologic, activitatea fizică moderată și igiena emoțională. Etapa a doua de intervenție pentru controlul greutateii include asocierea tratamentului medicamentos și completarea deficitelor nutriționale în cazul cind au fost identificate. Treapta a treia de tratament a obezității include intervențiile bariatrice. Chirurgia bariatrică permite pacientului sa piardă sigur și rapid în greutate, cresc șansele de remisiune a diabetului zaharat tip.2 și se îmbunătățește semnificativ calitatea vieții atit timp cit este monitorizat de o echipă interdisciplinară. Intervențiile nutriționale recomandate preoperator sint indicate cu scop de scădere ponderala, reducerea complicațiilor intra și postoperatorii, concomitent cu educarea pacientului bariatric privind etapele de transformare și schimbare a regimului alimentar etapizat, postoperator. Prevenirea deficitelor nutriționale pînă la operația bariatrică poate îmbunătăți rezultatele și reduce mortalitatea pe termen scurt și lung. **Cuvinte cheie:** obezitate, chirurgie bariatrică, deficite nutriționale, diabet zaharat tip.2

PO 21

CHIRURGIA METABOLICĂ ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2

SERGIU BALAN¹, SERGIU REVENCU²,
GHENADIE CONȚU³, DAN REVENCU¹

¹CSF Galaxia, ²Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF, „Nicolae Testemițanu”, ³Clinica Sancos

Introducere: Diabetul zaharat este o problemă de sănătate publică majoră, cu consecințe semnificative atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate. Se estimează că, până în 2040, numărul persoanelor cu diabet va atinge 642 de milioane. Chirurgia metabolică se impune ca metodă alternativă de tratament. **Scopul lucrării:** Analiza comparativă a eficacității Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu obezitate morbidă, obezitate redusă și non-obezi. **Material și metode:** Studiu analitic retrospectiv a 36 de pacienți din 951 cu obezitate morbidă (IMC \geq 35 kg/m²) și pacienți cu IMC<35 kg/m² în prezența diabetului zaharat tip 2, care au fost supuși tratamentului chirurgical prin RYGB în CSF „Galaxia” în perioada anilor 2009-2024. Durata diabetului a fost de 6,19 \pm 3,67 ani, IMC fiind de 41,17 \pm 9,8 kg/m². Din lotul total (n=36), 3 (8%) pacienți administrau insulină (10-110 UI/zi), cu o medie de 50 \pm 52,9 UI/zi. În 29 cazuri s-a prelevat segment de jejun pentru examen histologic, în 23 cazuri fiind suplimentat de examenul histochimic. **Rezultate:** La 12 luni postoperator glicemia bazală a fost în limitele 6,27 \pm 1,5 mmol/l, iar HbA1C – 5,8 \pm 0,76%. Remisia în cazul IMC \geq 35 kg/m² (n=20) a survenit în 15 (75%) cazuri, comparativ cu IMC<35 kg/m² (n=16) – 8 (50%) cazuri. Examenul histochimic a evidențiat un infiltrat inflamator cronic constituit din limfocite T, preponderent CD4 și CD8. **Concluzii:** Datele preliminare au evidențiat eficacitatea înaltă a RYGB în tratamentul diabetului zaharat tip 2, rata de remisie fiind superioară la pacienții cu obezitate morbidă comparativ cu obezitate redusă și non-obezi. **Cuvinte-cheie:** Diabet zaharat, chirurgie metabolică, gastric bypass.

CZU: 616-008.9-056.7:575.1/2

ASPECTE CLINICO-GENETICE ÎN MUCOPOLIZAHARIDOZE

REVENCO NINEL^{1,2}, SPRINCEAN MARIANA^{1,2},
GROSU VICTORIA^{1,2}, CIUNTU ANGELA^{1,2},
HADJIU SVETLANA^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, ² IMSP Institutul Mamei și
Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat. Introducere. Mucopolizaharidozele (MPZ) reprezintă un tip de tulburări de stocare lizozomală, caracterizate printr-o acumulare excesivă de glicozaminoglicani, inclusiv sulfat de dermatan, sulfat de heparan, sulfat de keratan, sulfat de condroitină și hialuronan. **Scopul cercetării** constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de afectare multisistemică în mucopolizaharidoze. **Materiale și metode.** Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a articolelor publicate din anii 2016-2024 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS pentru cele VII tipuri de MPZ (sindroamele: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy și Sly). **Rezultate.** Datele din literatură sugerează că în toate tipurile de MPZ ca rezultat al acumulării de GAG în lizozomi și în cele din urmă în spațiul extracelular se provoacă boli multisistemice prin mecanisme care sunt încă în proces de cercetare, dar probabil se datorează inducerii inflamației și distrugerii țesuturilor, cum ar fi osul, cartilajul, aorta și componente ale valvei cardiace. Manifestările bolii pot varia în funcție de tipul de MPZ, dar pot include disfuncții neurologice, inclusiv retard mental, mobilitate redusă din cauza bolilor osoase și articulare și boli cardiovasculare datorate valvelor cardiace anormale și dilatarea vaselor de sânge și manifestări renale. **Concluzii.** Afectarea multisistemică în cele 7 tipuri de MPZ includ afectarea sistemelor: nervos central, cardio-vascular, renal, osteo-muscular, etc., iar diagnosticarea aceste afecțiuni necesită o implicare a mai multor specialiști și o abordare interdisciplinară. Datele din literatură sugerează că afectările poliorganice din MPZ sunt determinate de acțiunea mutațiilor genice caracteristice tipurilor de MPZ și aspectelor genetice particulare. **Cuvinte-cheie:** mucopolizaharidoze, boli genetice, afectări multisistemice, aspecte clinico-genetice.

Summary. CLINICAL-GENETIC ASPECTS IN MUCOPOLYSAHARIDOSES. Introduction. Muco-polysaccharidoses (MPS) are a type of lysosomal storage disorders characterized by an excessive accumulation of glycosaminoglycans (GAG), including dermatan sulfate, heparan sulfate, keratan sulfate, chondroitin sulfate, and hyaluronan. **The aim of the research** consists in researching the etiological, genetic aspects, clinical polymorphism and the particularities of multisystemic damage in MPS. **Materials and methods.** We used the observational method of official studies, synthesis and critical analysis of articles published from 2016-2024 on the platforms PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS for the VII types of MPS (syndromes: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy and Sly). **Results.** Data from the literature suggest that in all types of MPS the accumulation of GAGs in lysosomes and ultimately in the extracellular space causes multisystemic disease by mechanisms that are still under investigation, but probably due to the induction of inflammation and tissue destruction, such as bone, cartilage, aorta and heart valve components. Manifestations of the disease can vary depending on the type of MPS, but can include neurological dysfunction, including mental retardation, reduced mobility due to bone and joint disease, and cardiovascular disease due to abnormal heart valves and blood vessel dilation, and renal manifestations. **Conclusions.** Multisystemic manifestations in the 7 types of MPS include damage to the systems: central nervous, cardio-vascular, renal, osteo-muscular, etc., and the diagnosis of this condition requires the involvement of several specialists and an interdisciplinary approach. Data from the literature suggest that polyorganic lesions in MPS are determined by the action of gene mutations characteristic of MPS types and particular genetic aspects. **Key words:** mucopolysaccharidoses, genetic diseases, multisystemic effects, clinical-genetic aspects.

Резюме. КЛИНИЧЕСКО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА. Введение. Мукопо-лисахаридозы (МПС) - это тип лизосомальных нарушений, характеризующихся избыточным накоплением гликозаминогликанов (ГАГ), таких как дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат, хондроитинсульфат и гиалуронан. **Цель исследования** - изучить этиологический, генетический, клинический полиморфизмы и мультисистемные особенности поражения при

мукополисахаридозе. **Материалы и методы.** Использовался обсервационный метод анализа литературы при помощи обзора, синтеза и критического анализа статей, опубликованных в 2016-2024 гг. на платформах PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS по VII типам МПС (синдромы: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy и Sly). **Результаты.** Данные литературы свидетельствуют о том, что при всех типах МПС в следствие накопления ГАГ в лизосомах приводят к возникновению мультисистемного заболевания, обусловленного механизмами, которые еще недостаточно изучены, но, вероятно, связаны с инициацией воспаления и разрушением тканей, таких как кости, хрящи, аорта и компоненты клапанов сердца. Клинические проявления заболевания зависят от типа МПС и могут включать неврологические нарушения, в том числе умственную отсталость, снижение подвижности из-за болезни костей и суставов, сердечно-сосудистые заболевания вследствие аномалий клапанов сердца и расширенных кровеносных сосудов, а также почечные проявления. **Выводы.** Мультисистемное поражение при 7 типах МПС включает вовлечение центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, почечной, опорно-двигательной и др. систем. Диагностика этих состояний требует вовлечение нескольких специалистов и использование междисциплинарного подхода. Данные литературы свидетельствуют, что полиорганные нарушения при МПС обусловлены действием генных мутаций, характерных для МПС, и обладают определенными генетическими особенностями.

Ключевые слова:

мукополисахаридозы, генетические заболевания, мультисистемные нарушения, клиничко-генетические аспекты.

Introducere. Mucopolizaharidozele (MPZ) sunt considerate un tip de tulburări de stocare lizozomală, caracterizate printr-o acumulare excesivă de glicozaminoglicani (GAG), inclusiv sulfat de dermatan, sulfat de heparan, sulfat de keratan, sulfat de condroitină și hialuronan [1]. În funcție de tipul de GAG acumulat, de enzimă deficitară și de fenotipul clinic, MPZ sunt clasificate în șapte grupe: MPZ I, MPZ II, MPZ III, MPZ IV, MPZ VI, MPZ VII și MPZ IX [2,3,4]. Toate MPZ au un model de moștenire autozomal recesiv, cu excepția MPZ II, care este transmis legat de cromozomul X. Manifestările frecvente includ complicații neurologice progresive și declin motor/cognitiv asociat, tulburări oftalmologice,

pierderea auzului, probleme gastrointestinale și hepatobiliare, probleme cardiorespiratorii, anomalii osoase și articulare, nanism și trăsături faciale grosiere - cu niveluri diferite de severitate [5].

Incidența MPZ variază pentru fiecare tulburare și în diferite populații și grupuri etnice, cu prevalența generală mergând de la 1,2 până la 16,9 peste 100.000 de născuți vii înregistrate în SUA și, respectiv, Arabia Saudită [6]. În Moldova se cunoaște 1 caz de mucopolizaharidoza de tip I la o fetiță în vârstă de 13 ani, o boală cu o incidență de 1 caz la 1 milion de nașteri.

Diagnosticul MPZ pornește în mod normal din suspiciunea clinică, trecând prin analize biochimice, inclusiv analize GAG urinare și teste enzimaticе și este confirmată prin diagnostic molecular [7,8]. După cum se știe, GAG-urile sunt heteropolizaharide, ai căror monomeri pot fi monozaharide, derivații lor amino, acidificați cu acetati, sulfați și acizi uronici. De obicei, acești biopolimeri se leagă de proteine, formând proteoglicani - cele mai importante componente ale substanței principale a țesutului conjunctiv [8]. Încetinirea hidrolizei lor în timp util duce la acumularea acestor compuși, ceea ce provoacă deja în primii trei ani de viață o perturbare a funcționării organelor și țesuturilor corespunzătoare: întârziere de creștere, nanism, dezvoltarea cifozei, scolioză, coaste în formă de paletă, scurtarea oaselor tubulare, rigiditatea articulațiilor, mărirea craniului. Sistemul nervos central suferă: dezvoltarea mentală lentă, convulsii, ataxie, surditate și defecte vizuale apar adesea. Copiii bolnavi se caracterizează prin trăsături faciale grosiere (gargoilism), pot apărea defecte cardiace, hepato- și splenomegalie [9,10].

Varianta clasică a mucopolizaharidozei este sindromul *Pfaundler-Hurler*. La astfel de pacienți, GAG-urile ușor solubile în apă (dermatan-, heparan sulfați) sunt depuse în ficat, splină, cartilaj și alte tipuri de țesut conjunctiv datorită blocului de α -iduronidază. Acumularea unor astfel de heteropolizaharide în piama mater este deosebit de periculoasă; provoacă dezvoltarea hidrocefaliei. Tabloul clinic: cap mare, nas înfundat, hipertricoză, hipertelorism, dinți spați, limbă mare, buze groase, nas, obraji, gât scurt (gargoilism), înălțime până la 120 cm, deformare osoasă, cifoză, mâini gheare, splahnomegalie, carii, rigiditatea articulațiilor [11,12]. De regulă, copiii mor la vârsta de 10-16 ani din cauza hidrocefaliei și leziunilor cardiace. Datorită concentrației excesive de GAG în substanța interstițială și în celulele stromale, valvele aortice și, mai rar, mitrale ale inimii sunt deformatе, iar îmbătrânirea colagenului în intima vaselor de sânge

crește odată cu o îngustare paralelă a lumenului acestora. *Sindromul Hunter* de tip II este, de asemenea, similar clinic cu mucopolizaharidoza de tip I, dar simptomele sunt mai puțin pronunțate, apar mai târziu, iar speranța de viață este mai lungă. Moștenirea este legată de cromozomul X, recesiv. Activitate redusă a L-iduron sulfatazei, care se caracterizează prin acumularea de heparan și dermatan sulfat găsite în urină. Cursul este relativ benign; semnele clinice pronunțate pot să nu fie observate timp de până la doi ani. La această vârstă sunt caracteristice macrocefalia, herniile inghinale și ombilicale, apar ulterior îngroșarea nărilor, buzelor, limbii, întârzierea creșterii, hipertricoza, contracturile articulare, pielea îngroșată, gâtul scurt, dinții rari, convulsii, pierderea auzului și diaree. Inteligența păstrată. Pacienții mor cel mai adesea din cauza insuficienței cardiovasculare înainte de vârsta de 20 de ani [13]. *Sindromul Sanfilippo* se moștenește în mod autosomal recesiv. Predomină tulburările psihice: agresivitate, tulburări de somn și de vorbire, demență. Modificările somatice sunt ușoare, dar speranța de viață nu depășește 20 de ani. Diagnosticul este confirmat prin detectarea excesului de sulfat de heparan în diferite organe (ficat, splină, creier și pereții arteriali) [14]. *Sindromul Morquio* se caracterizează prin multiple leziuni ale scheletului (cifoscolioză) cu statură disproporționat de mică și deformare în valgus a articulațiilor genunchiului. Hipoplazia tipică a procesului odontoid al celei de-a doua vertebre cervicale, complicată de mielopatia acestei părți a măduvei spinării. Inteligența nu este de obicei afectată, dar pareza și paralizia sunt tipice. Moștenirea este de tip autosomal recesiv. Sulfatul de cheratan se depune în țesuturi. Moartea apare adesea din cauza insuficienței cardiovasculare [15]. Mucopolizaharidoza de tip V (*sindromul Scheie*) este rară, gena defectuoasă este localizată în segmentul 4p16. O caracteristică a cursului este dezvoltarea frecventă a stenozei aortice sau a insuficienței valvei aortice. Inteligența nu suferă în mod semnificativ. Tabloul clinic și morfologic corespunde în principal mucopolizaharidozei tip I [15]. *Sindromul Maroteaus-Lamy* este, de asemenea, fenotipic asemănător mucopolizaharidozei de tip I (statură joasă, cifoscolioză, rigiditate articulară, buze groase), dar inteligența nu este redusă, opacitatea corneei este posibilă [16]. Dermatan sulfatul se acumulează în principal în țesuturi datorită blocului N-acetilgalactozamin-4-sulfat sulfatazei (arilsulfatazei). Întârzierea creșterii începe cu 2-3 ani, complexul complet de simptome Gurler se dezvoltă până la vârsta școlară. Pacienții mor înainte de vârsta de 20 de ani.

Creșterea excreției de dermatan sulfat în urină [17]. **Scopul cercetării** constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de afectare multisistemică în mucopolizaharidoze.

Materiale și metode. Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a articolelor publicate din anii 2016-2024 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS. Analiza a constat în cercetarea datelor din literatura de specialitate sugestive pentru cele VII tipuri de mucopolizaharidoze (sindromemele: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy și Sly). Sunt descrise aici numeroasele tipuri de mucopolizaharidoze identificate prin multiple studii preclinice in vitro și in vivo efectuate în ultimii 8-10 ani pentru a analiza patogeneza bolii, eficacitatea tratamentului terapeutic disponibil (terapie de substituție enzimatică), precum și noile terapii aflate în studiu.

Rezultate obținute: Mucopolizaharidoza (MPZ) este o constelație de mai multe boli genetice care se datorează deficienței oricăreia dintre cele 11 enzime care contribuie la degradarea glicozaminoglicanilor (GAG). MPZ I este cunoscut sub numele de sindromul Hurler și, respectiv, sindromul Scheie în formele severe și, respectiv, atenuate și se datorează deficienței de α -L-iduronidază, o enzimă care scindează zahărul cunoscut sub numele de acid iduronic din lanțurile GAG. MPZ II (sindromul Hunter), MPZ III (sindromul Sanfilippo), MPZ IV (sindromul Morquio), MPZ VI (sindromul Maroteaux-Lamy) și MPZ VII (sindromul Sly) se datorează deficienței altor enzime care contribuie la degradarea GAG. Toate aceste boli au ca rezultat acumularea de GAG în lizozom și în cele din urmă în spațiul extracelular și provoacă boli multisistemice prin mecanisme care sunt încă studiate, dar probabil includ inducerea inflamației și distrugerea țesuturilor cum ar fi osul, cartilajul, aorta și componente ale valvei cardiace. Manifestările bolii pot varia în funcție de tipul de MPZ, dar pot include disfuncții neurologice, inclusiv retard mental, mobilitate redusă din cauza bolilor osoase și articulare și boli cardiovasculare datorate valvelor cardiace anormale și dilatarea vaselor de sânge, manifestări renale, etc. [18].

MPZ tip I este o boală monogenică, datorată deficitului unei enzime lizozomale, α - L-iduronidaza, necesară pentru metabolizarea glicozaminoglicanilor (GAG heparan și dermatan sulfati). Lipsa α - funcționale L-iduronidaza are ca

Tabel 1. Tipurile, modul de transmitere, blocul enzimatic, GAG acumulați și afectarea multisistemică în mucopolizaharidoze.

Denumirea	Modul de transmitere		Gena/locus	Blocul enzimatic	Glicozamino glicanii acumulați	Afectări multisistemice
Tipul	Sindr omul (sdr.)					
Tipul I	Sdr. Hurler	Autozomal-recesiv	IDUA (4p16)	Iduronidaza	Dermatan-, heparansulfati	HSM, SNC, DCF, MOC, MC, MR
Tipul II	Sdr. Hunter	X-lincat Recesiv	IDS (Xq28)	L-iduronosulfat-sulfataza	Dermatan-, heparansulfati	HSM, SNC, DM, DCF, MOC, MC, MR
Tipul III	Sdr. Sanfilippo	Autozomal-recesiv	SGSH (17q25) NAGLU (17q21) NAGSNAT (8p11) GNS (12q14)	Variante: a) Heparansulfataza b) Acetil- α -D-glucozaminidaza c) AcetilCoA-glucozaminid-N-acetiltransferaza d) Acetil-glucozaminid-6-sulfatsulfataza	Heparansulfat	SNC, DM (+/-), DCF (+/-)
Tipul IV	Sdr. Morquio	Autozomal-recesiv	-	Variante: a) acetil galactozamin-6-sulfataza b) galactozidaza	Cheratansulfat	DM, MC, MOC (+/-)
Tipul V	Sdr. Scheie	Autozomal-recesiv	-	L-irudonidaza	Dermatan-, heparansulfati	HSM (+/-), MC (+/-)
Tipul VI	Sdr. Maroteaux-Lamy	Autozomal-recesiv	ARSB (5q14)	N-acetil-galactozamin-4-sulfatsulfataza (arilsulfataza B)	Dermatansulfati	HSM, DM, DCF, MOC, MC, MR
Tipul VII	Sdr. Sly	Autozomal-recesiv	GUSB (7q11)	glucuronidaza	Hondroitin-, heparan-, dermatansulfati	HF, HSM, SNC, DM, DCF, MOC, MC
MPZ IX		Autozomal-recesiv	HYAL1 (3p21)	Hyaluronidase	Cazuri unice	MC, DCF, SNC (+/-)

Abrevieri: HSM (hepatosplenomegalie), SNC (sistemul nervos central), DCF (dismorfism cranio-facial), MO (manifestări oculare corneiene), MC (manifestări cardiace), MR (manifestări renale), DM (dizostoze multiple), HF (hidrops fetal).

rezultat acumularea de GAG la nivelul sistemului nervos. În prezența deficitului enzimatic, aceștia se vor acumula în lizozomii celulelor macrofage, determinând o suferință multisistemică: viscerală, osoasă și neurologică [19]. Gena care codifică sinteza α -L-iduronidazei este localizată pe brațul scurt al

cromozomului 4 (4p16.3). Se cunosc peste 100 mutații. Cele mai frecvente (peste 50% din alelele mutante) sunt: două mutații nule (W402X; Q70X) și P533R. Boala se transmite autozomal recesiv, manifestându-se în stare de homozigot sau heterozigot compus; riscul pentru boală într-o familie în care

părinții sunt heterozigoți (purtători) este de 1/4 [19]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență aproximată la 1/100.000 nou născuți. Tabloul clinic are caracter multisistemic și se instalează progresiv. În primul semestru de viață, se remarcă prezența herniilor (inghinală, ombilicală) și a rinitei și otitei frecvent recidivante sau cu evoluție cronică. După vârsta de 6 luni, până la 12 ani, tabloul clinic al bolii este aproape complet. Este necesar de menționat, că bolnavii prezintă semne: dismorfismul facial: trăsături infiltrate, macroglosie, frunte proeminentă; - talie mică, cu gâtul și trunchiul scurt; - deformări osoase: cifoasă, cifo-scolioză [18], genu valgum, displazie de sold și contractură în flexie a degetelor; - hepato-splenomegalie; - cardiomiopatie; - infecții respiratorii frecvente, insuficiență respiratorie restrictivă, risc de apnee în somn; - opacități corneene, glaucom; - hipoacuzie; - suferință neurologică: retard marcat în ceea ce privește dezvoltarea psiho-motorie; limbaj sărac; retard mental; compresiune medulară hidrocefalie comunicantă sindrom de tunel carpian [20]. După vârsta de 12 ani, manifestările clinice menționate evoluează progresiv. Se agravează suferința cardiacă, cu apariția unor valvulopatii, a bolii coronariene și a hipertensiunii sistemice și/sau pulmonare. Întrucât diametrul căilor respiratorii superioare este redus, pacienții prezintă un risc vital major în momentul în care sunt supuși anesteziei, necesitând asistență medicală înalt specializată în această patologie. Severitatea tabloului clinic este variabilă, în funcție de aceasta distingându-se trei sindroame: a) Hurler – MPZ IH, cu debut precoce, cel mai sever fenotip și deces de obicei înaintea vârstei de 14 ani; b) Scheie (MPZ IS), cu debut la vârsta de copil sau la pubertate, tablou clinic mai puțin sever, dezvoltare somatică și mentală în limite normale și c) Hurler-Scheie (MPZ IH-S), intermediar între cele două. Examinările nespecifice au ca obiectiv evaluarea suferinței organelor și sistemelor afectate: EKG, ecocardiografie, radiografie toracică, probe funcționale respiratorii, radiografii osoase și osteodensitometrie. Examinarea specifică de elecție constă în determinarea activității α – L–iduronidazei în leucocite sau fibroblaști, aceasta având la pacienți valori situate sub 1% din valoarea normală. Analiza ADN permite precizarea mutațiilor (diagnostic molecular). Corelația genotip-fenotip este imperfectă, cu excepția mutațiilor nule care determină apariția celor mai severe forme de boală [19,20].

Tratamentul specific, încercat inițial a fost transplantul medular, cu rezultate incerte și grevat de un mare risc. În prezent, este disponibil tratamentul de

substituție enzimatică (TSE) cu α –L–iduronidază. Preparatul comercial, se administrează săptămânal în perfuzie i.v., în doză de 100 UI/kg/doză. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează diferitele manifestări clinice ale bolii: proteză auditivă, grefă coronară, shunt ventricular peritoneal; decompresiune chirurgicală a nervului mediam, oxigenoterapie, eventual traheostomie pentru riscul de apnee în somn, adeno-amigdalectomie, cura herniilor abdominale, tratament ortopedic. Profilaxia este posibilă prin diagnostic prenatal: diagnostic enzimatic (dozarea activității α – L–iduronidazei în celulele amniotice în săptămâna XVI-a sau în celule obținute prin biopsia corionului vilozitar în săptămâna XII-a de gestație) sau diagnostic molecular, dacă sunt cunoscute mutațiile existente în stare heterozigotă la părinți [21].

Mucopolisaharidoza tip II – sindromul Hunter este o boală monogenică, determinată de deficitul unei enzime lizozomale, iduronidat-2-sulfataza, care este necesară pentru matabolizarea a doi glucozaminoglicanil (GAG): dermatan-sulfatul și heparan-sulfatul. Deficitul enzimei duce la acumularea acestora în aproape toate organele interne, țesuturile corpului. Gena care codifică sinteza enzimei este formată din 9 exoni și este localizată pe brațul lung al cromozomului X (Xq.28). Mutațiile constatate sunt: deleții largi și rearanjamente la aproximativ 20% dintre pacienți și mutații punctiforme la majoritatea acestora: R468W; R468Q; R468L; R468G, etc. Boala se exprimă în stare de hemizigot, la sexul masculin, transmiterea fiind gonozomal recesivă. Aceasta înseamnă că într-o familie în care mama este purtătoare (heterozigotă, cu mutație pe unul dintre cei doi cromozomi X), 1/2 dintre băieți vor fi bolnavi și toate fetele vor fi clinic indemne, dar 1/2 dintre acestea vor fi heterozigote (având ca și mama mutația pe unul dintre cromozomii X și putând transmite boala la descendenți). Excepțional de rar, o fată heterozigotă poate prezenta o formă ușoară de boală [22]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență de 1/162.000 nou născuți vii. Tablou clinic, asemănător cu al MPZ IH, este progresiv, heterogen și de intensitate variabilă, dependentă în principal de vârsta pacientului în momentul prezentării la medic și a stabilirii diagnosticului. Debutul clinic al bolii are loc de obicei între 2,5 și 4,5 ani. Elementele esențiale ale tabloului clinic sunt: dismorfismul facial (trăsături infiltrate, macroglosie); hepato-splenomegalie; valvulopatie; deformări osoase cu contracturi în flexie; retard important al creșterii [23]. Asociază: hipoacuzie; inserție anormală a dinților, insuficiență respiratorie restrictivă, traheomalacie și posibilă apnee în somn;

existând un risc important în cursul anesteziei. În timp, apare dificultatea de a vorbi (datorată macroglosiei) și reducerea capacității de activitate motorie (prin scăderea mobilității articulare), până la invaliditate, pacienții devenind dependenți de îngrijire din partea unei alte persoane. Acumularea GAG în sistemul nervos central determină instalarea retardului mental (de obicei sever) și a declinului neurologic progresiv, exacerbat adesea de hidrocefalia comunicantă și de hipertensiunea intracraniană. Tabloul clinic prezentat este al formei severe de boală durată de viață în acest caz fiind de 10-15 ani. Unii pacienți prezintă o formă ușoară de boală, cu inteligență normală și cu o durată de viață de până la 50-60 de ani. Examinările de laborator specifice includ: dozarea glicozaminoglicanilor urinari (valori crescute), a iduronat-2-sulfatazei în leucocite (valori net scăzute) și analiza ADN, pentru decelarea mutațiilor. Examinările nespecifice (bio-umorale, radiologice, imagistice) evaluează organele și sistemele afectate. Tratamentul specific, de substituție enzimatică este disponibil de dată recentă, introdus fiind inițial în USA și din acest an și în țările europene. Tratamentul se administrează săptămânal, în perfuzie i.v., în doză de 0,5 mg/kg. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează suferința organelor și sistemelor afectate. Evoluția naturală a bolii este nefavorabilă, în special în forma severă, cu deces în a doua decadă de viață. Evoluția sub tratament enzimatic depinde de momentul inițierii acestuia, fiind cu atât mai bună, cu cât a fost inițiat precoce, înainte de a apare modificări ireversibile [24].

Mucopolisaharidoza tip III - Sindrom Sanfilippo este denumită după numele medicului, care l-a descris, în anul 1963 și constă în acumularea unui mucopolizaharid heparan-sulfatul, secundară deficitului a patru enzime: heparan-N-sulfataza; α -N-acetyl-glucozaminidaza; acetyl-coA- α -glucozaminid-X acetyl-transferaza; N-acetyl-glucozamin-6-sulfataza. Deficitul unei enzime determină un anumit subtip de boală, existând așa dar patru subtipuri: A, B, C și D [19]. Genele care codifică sinteza acestor enzime sunt localizate pe brațul lung al cromozomului 17, pentru primele două enzime (17q25.3 și 17q21) și pe brațul lung al cromozomului 12 (12q.14) pentru cea de a patra; localizarea genei nu este precizată pentru cea de a treia enzimă menționată. Boala se transmite autozomal recesiv (boala Gaucher). Boala are caracter panetnic, cu o incidență de 1 la 150.000 nou născuți [25]. Deși MPZ tip III este heterogenă din punct de vedere al deficitului enzimatic, tabloul clinic este practic același, nepermițând diferențierea între cele patru subtipuri ale bolii. Caracteristic pentru MPZ tip

III este asocierea unei degenerări neurologice severe, cu modificări somatice minime. Debutul are loc între vârsta de 2 - 6 ani, vârstă până la care copilul se dezvoltă normal. Se instalează: hiperreactivitate; agresivitate, retard în dezvoltare, tulburări de somn; surditate, convulsii; limbajul este sărac, pronunția dificilă iar unii pacienți nu pot învăța să vorbească. Între 6 și 10 ani, survine o demență progresivă. Tomografia computerizată cranio-cerebrală arată prezența unei atrofii cerebrale, care progresează cu vârsta [25]. Suferința somatică este discretă: trăsăturile feței ușor infiltrate, modestă hepatosplenomegalie (îndeosebi la copii), hirsutism; la majoritatea pacienților, pubertatea se instalează precoce. Diagnosticul specific se stabilește prin dozarea activității (în leucocite sau fibroblaști) a enzimelor, care la pacienți are valoare foarte redusă. Tratament specific nu este, dar se derulează studii avansate care dau speranțe pentru utilizarea preparatului. Profilaxia bolii într-o familie în care există un copil cu MPZ tip III este posibilă prin diagnostic prenatal (biopsie de vilozități coriale în săptămâna XII-a sau amniocenteză în săptămâna XVI-a de gestație) [26].

Mucopolisaharidoza tip IV - Sindromul Morquio se datorează acumulării unui mucopolizaharid, keratan-sulfatul, secundară deficitului a două enzime N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza și B-galactozidaza, responsabile de cele două subtipuri ale bolii (MPZ IVA și MPZ IVB) [6,9]. MPZ IVA este o tulburare genetică autosomal recesivă cauzată de deficiența enzimei GALNS din cauza mutațiilor genei GALNS. MPZ IVB este o tulburare genetică autosomal recesivă cauzată de deficiența enzimei beta-galactozidazei din cauza mutațiilor genei GLB1 [5]. Ambele duc la o acumulare de keratan sulfat (KS) în celulele și țesuturile corpului. Acumularea de KS în cornee și os duce la reducerea vederii și, respectiv, la deformări ale scheletului. Genele care codifică cele două enzime sunt localizate pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3) și respectiv pe brațul scurt al cromozomului 3 (3p.21.33). Boala se transmite autozomal recesiv (boala Gaucher) [27]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență a subtipului A între 1/76.000-1/216.000 nou născuți, în diferite statistici. Tabloul clinic este asemănător în cele două subtipuri de boală, nepermițând diferențierea acestora. Caracteristic pentru MPZ IV, sunt suferința osoasă, efectele acesteia asupra sistemului nervos central și inteligență normală. Pacienții au un aspect normal la naștere. Debutul bolii are loc între 1 și 4 ani, primele semne clinice fiind: genu valgum; cifoza și încetinirea

ritmului de creștere staturală. În timp, se asociază: alte deformări ale coloanei vertebrale (lordoză, scolioză), retard statural sever cu aspect disarmonic (cu trunchiul scurt), deformare extremităților oaselor lungi, ale oaselor mâinilor, osteoporoză. Modificările vertebrelor cervicale pot duce în formele severe de boală la compresiunea măduvei în regiunea respectivă, determinând suferința acesteia (mielopatia cervicală), cu paralizie [28]. Razele X ale scheletului arată de obicei o aplatizare marcată a vertebrei. Oasele lungi ale brațelor și picioarelor sunt în mod caracteristic mai scurte și mai groase decât în mod normal. Craniul este mare pentru restul corpului. Legătura dintre prima și a doua vertebră a gâtului este slab dezvoltată și această anomalie poate pune viața în pericol. O leziune banală poate face ca cele două vertebre să alunece una pe alta și să comprime măduva spinării. Chirurgia pentru stabilizarea coloanei cervicale superioare, de obicei prin fuziunea coloanei vertebrale, poate salva viața, dar speranța de viață este oarecum redusă în ciuda intervenției chirurgicale. Deformarea toracelui provoacă o tensiune asupra inimii și plămânilor, care poate provoca în cele din urmă insuficiență respiratorie. Modificările osoase toracice determină instalarea insuficienței respiratorii cronice. Pe lângă semnele de suferință osoasă și complicațiile pe care acestea le determină, pacienții pot prezenta: surditate, cu caracter progresiv, opacifierea corneei, hepatomegalie, valvulopatie, anomalii ale smalțului dentar cu carii frecvente și un dismorfism particular (trasături aspre, gura mare) [28]. Diagnosticul specific constă în dozarea activității (în leucocite sau fibroblaști) a celor două enzime, care arată valori mult reduse. Diagnosticul MPZ IV este sugerat de rezultatele anamnezei medicale, examinările fizice, radiografiile scheletice și analiza glicozaminoglicanilor din urină (GAG). Cantități excesive de sulfat de keratan vor fi de obicei prezente în urină [16]. Diagnosticul *MPZ IVA* este confirmat de activitatea scăzută a enzimei GALNS în sângele cultivat sau celulele pielii și/sau teste genetice moleculare pentru a identifica mutațiile genei GALNS [29]. Diagnosticul *MPZ IVB* este confirmat de descoperirea unui deficit de beta-galactozidază în sânge sau celulele pielii și/sau teste genetice moleculare pentru a identifica mutațiile genei GLB1 [29].

Principalele tipuri de mucopolisaharidoze importante în diagnosticul diferențial al MPZ IVA sunt prezentate în tabelul 2. În 2014, s-a aprobat o terapie de substituție enzimatică GALNS umană recombinată (elosulfază alfa sau Vimizim) pentru tratamentul MPZ

IVA [29]. Vimizim este produs de BioMarin Pharmaceutical Inc. Un alt tratament al MPZ IV este simptomatic și de susținere. Intervenția chirurgicală pentru decompresia și fuzionarea oaselor din partea superioară a gâtului cu baza craniului poate preveni destabilizarea vertebrelor cervicale și potențialele leziuni ale măduvei spinării. Managementul persoanelor afectate cu MPZ IV este cel mai bine întreprins de mai mulți specialiști, inclusiv: un kinetoterapeut pentru reabilitare fizică, un psihiatru pentru sprijin psihologic, profesioniști educaționali pentru optimizarea învățării și profesioniști de îngrijire la domiciliu pentru persoanele afectate cu dependență de echipamente medicale. Chirurgii pot juca, de asemenea, un rol crucial în tratarea persoanelor afectate. Plasarea unei bioprotetice sau a unei valve protetice poate fi necesară pentru indivizii afectați cu hipertrofie ventriculară (creștere excesivă). Este posibil ca amigdalele și adenoidele mărite să fie eliminate pentru a ameliora obstrucția căilor aeriene superioare și apneea în somn. În plus, pot fi necesare tuburi de ventilație și aparate auditive pentru persoanele cu pierdere a auzului. Keratoplastia penetrantă (înlocuirea corneei) poate fi necesară pentru a trata opacifierea corneei (cicatrici sau tulburări ale corneei), care cauzează tulburări de vedere [30].

Mucopolisaharidosa tip VI, sau Sindromul Maroteaux-Lamy, este o boală genetică rară, autosomal recesivă, care afectează în principal grupa de vârstă pediatrică. Boala se datorează variantelor patogene ale genei ARSB, care codifică hidrolaza lizozomală N-acetilgalactozamină 4-sulfataza (arilsulfataza B, ASB). Deficitul enzimatic determină o acumulare patologică a glicozaminoglicanilor nedegradați dermatan-sulfat și condroitin-sulfat, substraturi naturale ale activității ASB. Depozitele intracelulare și extracelulare trec progresiv la un scenariu patologic, adesea sever, implicând majoritatea organelor-sisteme și în general pornind de la aparatul osteoarticular. Abilitățile neurocognitive și comportamentale, descrise în mod obișnuit ca fiind menținute, au fost de fapt investigate de puține studii. Boala, descrisă pentru prima dată în 1963, are o prevalență raportată între 0,36 și 1,3 la 100.000 de născuți vii pe toate continentele.

Discuții. În diagnosticul MPZ se efectuează o analiză cantitativă GAG prin test pe bază de DMB, care demonstrează o creștere a GAG-urilor urinare totale sau o analiză calitativă care dezvăluie o creștere a sulfatului de dermatan (DS) [31]. În ceea ce privește analiza calitativă GAG, în ultimii 10 ani s-au

Tabel 2. Tipurile de Mucopolizaharidoze importante în diagnosticul diferențial al MPZ IVA

Tipul	Genele	Tipul de transmitere	Deficitul biochimic	Comentarii
MPZ I	IDUA	AR	α -L-iduronidaza	Semnele și simptomele MPZ Prezintă întreg spectrul de manifestări clinice. MPZ IVA se caracterizează: Inteligență normală Manifestări mai lejere a dismorfismului cranio-facial. Acuitate vizuală mai bună Hipermobilitate articulară (unică pentru MPZ IV)
MPZ II	IDS	XL	Iduronat-2-sulfataza	
MPZ III	MPZ IIIA: SGSH	AR	N-sulphoglucosamin sulphohidrolaza	
	MPZ IIIB: NAGLU		Alpha-N-acetylglucosaminidaza	
	MPZ IIIC: HGSNAT		Heparan-alpha-glucosaminid N-acetyltransferaza	
	MPZ IIID: GNS		N-acetylglucosamine-6-sulfataza	
MPZ VI (OMIM 253200)	ARSB	AR	Galactosamine-4-sulfataza	
MPZ VII	GUSB	AR	β -D-glucuronidaza	

AR = autosomal recesiv; MPZ = mucopolysaccharidosis; XL = X-lincat. *Sursa:* Agnieszka Rozdzynska-Swiątkowska, Agnieszka Jurecka, Zbigniew Zuber, Anna Tylki-Szymanska, 2015.

implementat metode mai specifice bazate pe LC-MS/MS și în mediile de diagnosticare atât pentru fluidele corporale, cât și pentru petele de sânge uscat. Analiza GAG este în general urmată de un test enzimatic care evaluează activitatea enzimatică ASB pe leucocite sau fibroblaste. Terapia eficientă pentru mucopolizaharidoză nu a fost încă dezvoltată; se utilizează tratament simptomatic (hepatoprotectoare, nootropice, medicamente cardiovasculare și antiinflamatoare, vitamine, antioxidanți), proceduri fizioterapeutice (magneticoterapie, puncție cu laser, cursuri de masaj). Un tratament actual este transplantul de celule stem hematopoietice, care este cel mai eficient atunci când este efectuat cât mai devreme posibil în viață și nu este eficient pentru toate tipurile de MPZ; acest tratament a prelungit viața și a îmbunătățit unele aspecte ale bolii, dar nu este total curativ. Terapia de substituție enzimatică (TSE) implică injectarea intravenoasă a enzimei de câte ori o

dată pe săptămână, după care enzima poate difuza în țesuturi și poate fi dusă la lizozom acolo unde este nevoie. TSE nu este încă disponibil pentru unele tipuri de MPZ din cauza costului dezvoltării medicamentelor și/sau a percepției că enzima nu poate ajunge la creier foarte eficient. TSE a redus mai multe aspecte ale bolii, dar această terapie este relativ nouă și nu este clar cât de eficientă va fi pe termen lung. Terapia genică este investigată ca o modalitate de a obține expresia continuă a enzimei în organism și a fost destul de eficientă în mai multe modele animale, dar nu a fost utilizată la oameni cu MPZ.

Dincolo de terapiile simptomatice, în ultimii 10-15 ani, tratamentul acestor tulburări a fost realizat în principal prin suplimentarea cu enzime, așa-numita terapie de substituție enzimatică, disponibilă pentru MPZ I, MPZ II, MPZ IVA și MPZ VI în diferite țări. De asemenea, transplantul de celule stem hematopoietice a fost aplicat cu succes aproape exclusiv în MPZ I, în timp ce este încă dezbătut pentru alte MPZ. Pe lângă faptul că bolnavii cu mucopolizaharidoză de diverse tipuri necesită în mod obișnuit spitalizare săptămânală pentru terapii metabolice, de prevenire a infecțiilor bacteriene, de reechilibrare ionică, terapia de substituție enzimatică este o procedură costisitoare care implică investiții importante din partea Sistemelor Naționale de Sănătate. La noi în țară experiențe vaste în tratament nu avem, nici în terapii de substituție enzimatică. Prin urmare, motive etice și economice impun aplicarea terapiei de substituție enzimatică la pacienții cu diagnostic cert.

Concluzii. MPZ sunt determinate de diverse mutații genetice, transmise cel mai frecvent autozomal-recesiv și sunt asociate cu afectări multisistemice și implicări poliorganice. Afectarea multisistemică în cele 7 tipuri de MPZ includ afectarea sistemului nervos central, sistemului cardio-vascular, sistemului renal, sistemului osteo-muscular, etc., iar diagnosticarea aceste afecțiuni necesită o implicare a mai multor specialiști și o abordare interdisciplinară. Datele din literatură sugerează că afectările poliorganice din MPZ sunt determinate de acțiunea mutațiilor genice caracteristice tipurilor de MPZ și aspectelor genetice particulare.

Bibliografie

- Platt F.M., d'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tiffit C.J. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Parenti G., Medina D.L., Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO*

- Mol. Med.* 2021;13:e12836. doi: 10.15252/emmm.202012836.
3. Giugliani R., Tomatsu S., Lavery C., et al. An Overview of Mucopolysaccharidoses: Diagnosis, Natural History, and Clinical Pictures. In: Tomatsu S., Lavery C., Giugliani R., et al. *Mucopolysaccharidoses Update (Metabolic Diseases—Laboratory and Clinical Research)* 1st ed. Volume 1. Nova Science; New York, NY, USA: 2018;17–19.
4. Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S., Khan S.A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses update. *Diagnostics*. 2021;11:273. doi: 10.3390/diagnostics11020273.
5. Vasilev F., Sukhomyasova A., Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:421. doi: 10.3390/ijms21020421.
6. Revenco N., Hadjiu S., Holban A., et al. Intervenția timpurie în copilarie. Suport de curs. Chișinău, tipografia Print-Caro, 2019, 296 p. ISBN 978-9975-56-711-4.
7. Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F., et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clin. Dysmorphol.* 2017;26:1–12. doi: 10.1097/MCD.000000000000149.
8. Faraguna M.C., Musto F., Crescitelli V., et al. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome, a Rapidly Progressive Disease: Favorable Impact of a Very Prolonged Steroid Treatment on the Clinical Course in a Child. *Genes*. 2022;13:442. doi: 10.3390/genes13030442.
9. Pavlova E.V., Shatunov A., Wartosch L., et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Hum. Mol. Genet.* 2019;28:2514–2530. doi: 10.1093/hmg/ddz077.
10. Meyer-Schwesinger C. Lysosome function in glomerular health and disease. *Cell Tissue Res.* 2021;385:371–392. doi: 10.1007/s00441-020-03375-7.
11. Koga-Kobori S., Sawa N., Kido R., et al. Fabry Disease on Peritoneal Dialysis with Cardiac Involvement. *Intern. Med.* 2021;60:1561–1565. doi: 10.2169/internalmedicine.5992-20.
12. Chasnyk V.G., Burtseva T.E., Dranaeva G.G. *Dynamics of Anthropometric Characteristics and Blood Pressure in Children of Republic of Sakha (Yakutia)* Izdatelstvo Sphera; Moscow, Russia: 2017;56–157.
23. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
14. Boelens J, van Hasselt P. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics.* 2016;47(05):285–292. doi: 10.1055/s-0036-1584602.
15. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2019;178:739-53.
16. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2018;125:18-37.
17. Bigger, B.W., Begley, D.J., Virgintino, D. Pshezhetsky, A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2018, 125, 322–331.
18. Jiang, Z., Derrick-Roberts, A.L.K. Jackson, M.R., et al. Delayed development of ossification centers in the tibia of prenatal and early postnatal MPS VII mice. *Mol. Genet. Metab.* 2018, 124, 135–142.
19. Chimelo, F.T., Silva, L.A.F., Kim, C.A., Matas, C.G. Audiological characteristics in mucopolysaccharidosis: A systematic literature review. *Rev. Cefac.* 2019, 21, 1–8.
20. Gonzalez, E.A., Visioli, F., Pasqualim, G., et al. Progressive eye pathology in mucopolysaccharidosis type I mice and effects of enzyme replacement therapy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020, 48, 334–342.
21. Lin, H.Y., Chan, W.C., Chen, L.J., et al. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2019, 7, 1–14.
22. Polgreen, L.E., Lund, T.C., Braunlin, E., et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr. Res.* 2019; 28-30.
23. Viskochil, D., Clarke, L.A., Bay, L., et al. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2019, 179, 2425–2432.
24. Shapiro, E.G., Whitley, C.B., Eisengart, J.B. Beneath the floor: Re-analysis of neurodevelopmental outcomes in untreated Hurler syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018, 13, 76.

25. Fecarotta, S., Tarallo, A., Damiano, C., et al. Pathogenesis of mucopolysaccharidoses, an update. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2515.
26. King, K.E.; Rudser, K.D., Nestrasil, I., et al. Attention and corpus callosum volumes in individuals with mucopolysaccharidosis type I. *Neurology* 2019, 92, E2321–E2328.
27. Saville JT, McDermott BK, Fletcher JM, Fuller M. Disease and subtype specific signatures enable precise diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Genet Med.* 2019;21(3):753–57.
28. Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab.* 2017;122:107–12.
29. Congedi S, Di Pede C, Scarpa M, Rampazzo A, Benini F. The complexity of pain Management in Children Affected by Mucopolysaccharidoses. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:7257230.
30. Oussoren E, Bessems J, Pollet V, et al. A long term follow-up study of the development of hip disease in Mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab.* 2017;121:241–51.
31. *Pediatrie / Revenco Ninel, Țurea Valentin, Ciuntu Angela, et. al.; sub redacția: Ninel Revenco ; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. “Reclama”). – 1064 p. ISBN 978-9975-58-240-7.*
Numele, prenumele; Sprincean Mariana, Poziția, instituția; Dr. hab. med., conf. univ., tel.: 069889800, e-mail: mariana.sprincean@usmf.md

CZU: 613.2:159.9

DETERMINANTELE BIO-PSIHO-SOCIALE ALE COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

INNA VENGER, IULIANA LUPAȘCO,
ELENA BEREZOVSICAIA, DANIELLA
LUPAȘCO, NATALIA TARAN, ELENA
CHIRVAS, TATIANA GHELMICI

*Laborator de cercetare Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”*

Rezumat. Alimentația contribuie la menținerea homeostazei, acoperind necesitățile biologice și, odată

cu evoluția speciei umane, capătă valoare comunicativă, trecând la categoria nevoilor psihologice și sociale. Această lucrare reprezintă o sinteză a publicațiilor din literatura științifică relevantă în scopul elucidării și înțelegerii mai bune a comportamentului alimentar (CA) armonios și a devierilor acestuia. Sunt prezentate mecanismele neurobiologice și psihologice care modulează CA, deosebirile și interferențele dintre căile homeostatică și hedonică în reglarea CA. Devierile de CA se pot rezulta în diverse tulburări nutriționale (de la subnutriție până la obezitate și consecințele ei metabolice). Astfel, la nivel practic este importantă depistarea particularităților CA (au fost prezentate instrumentele psihometrice) pentru o posibilitate individualizată a aplicării metodelor psihoterapeutice de corecție comportamentală. **Cuvinte-cheie:** comportament alimentar, alimentație emoțională, calea homeostatică, calea hedonică, axa creier-intestin.

Summary. The biopsychosocial determinants of eating behavior. Food contributes to the maintenance of homeostasis, covering biological needs and, with the evolution of the human species, acquires communicative value, moving to the category of psychological and social needs. This paper represents a synthesis of publications from the relevant scientific literature in order to elucidate and better understand healthy eating behavior (EB) and its deviations. Neurobiological and psychological mechanisms modulating EB, differences and interference between homeostatic and hedonic pathways in CA regulation are presented. EB deviations can result in various nutritional disorders (from undernutrition to obesity and its metabolic consequences). Thus, at a practical level, it is important to detect the particularities of EB (the psychometric instruments were presented) which will serve for an *individualized approach when choosing* psychotherapeutic methods of behavioral correction. **Keywords:** eating behavior, emotional eating, homeostatic pathway, hedonic pathway, brain-gut axis.

Резюме. Биопсихосоциальные детерминанты пищевого поведения. Еда способствует поддержанию гомеостаза, покрывая биологические потребности и по мере эволюции человеческого вида приобретает коммуникативное значение, переходя в категорию психологических и социальных потребностей. Данная статья представляет собой обзор публикаций соответствующей научной литературы с целью выяснения и лучшего понимания здорового

пищевого поведения (ПП) и его отклонений. Представлены нейробиологические и психологические механизмы, модулирующие ПП, различия и взаимодействие гомеостатических и гедонистических путей регуляции ПП. Отклонения ПП могут приводить к различным нарушениям питания (от недостаточного питания до ожирения и его метаболических последствий). Таким образом, на практическом уровне важно выявление особенностей ПП (психометрический инструментальный представлен), которые послужат для индивидуализированного подхода при выборе психотерапевтических методов коррекции.

Ключевые слова: пищевое поведение, эмоциональное питание, гомеостатический путь, гедонистический путь, ось мозг-кишечник.

Întroducere. Nevoia de hrană este una din necesitățile primordiale ale organismului biologic și contribuie la menținerea homeostazei prin furnizarea energiei și a materialului de construcție pentru formarea celulelor și a compușilor chimici complexi. Pe parcursul vieții, aportul de hrană capătă noi funcții, spre exemplu, senzația de relaxare și plăcere. În plus, capătă valoare nivelul comunicativ: „Am încredere în această persoană - mănânc cu el”, „dacă suntem împreună, atunci mâncăm împreună” etc. Alimentația trece de la categoria nevoilor biologice la categoria nevoilor psihologice și sociale. Atitudinile, comportamentele, obiceiurile și emoțiile legate de alimente sunt individuale pentru fiecare persoană și, în complex cu determinatele biologice constituie comportamentul alimentar – construct biopsihosocial.

Comportamentul alimentar (CA) se combină din atitudinea valorică față de hrană și aportul acesteia, este un stereotip al alimentației cotidiene, dar și în situații de stres; CA presupune activități care realizează imaginea dorită a propriului corp [1]. Cu alte cuvinte, comportamentul alimentar include atitudini, comportamente, obiceiuri și emoții legate de alimente care sunt individuale pentru fiecare persoană [2]. CA este o componentă a stilului de viață și a acțiunilor unei ființe biologice, care vizează satisfacerea nevoilor biologice, fiziologice și psihologice. CA presupune, inclusiv, căutarea, selecția, prepararea și ingerarea alimentelor, condițiile și ritualurile care însoțesc aceste procese și consecințele acestora asupra organismului [2]. **Scopul** acestei lucrări a fost studierea și sistematizarea literaturii științifice pentru a înțelege esența comportamentului alimentar și a elucida valoarea determinantelor biologice, psihologice și sociale în reglarea acestuia.

Material și metode. Sinteza publicațiilor din literatura științifică relevantă s-a efectuat prin căutarea în bibliotecile electronice (NCBI, PubMed) cu ajutorul cuvintelor-cheie ”eating behavior”, ”homeostatic regulation of eating behavior”, ”hedonic aspects of eating behavior”, ”questionares for eating behavior”, precum și prin analiza publicațiilor disponibile din alte surse. În total au fost selectate 35 lucrări științifice, inclusiv de tip review, studii originale, meta-analize, materiale didactice, care au fost studiate, analizate, sistematizate.

Rezultate. Reglarea comportamentului alimentar. Comportamentul alimentar este un proces complex, care se combină din nevoile homeostatice, plăcere și procesele cognitive superioare [3]. **CA homeostatic vs hedonic.** Homeostaza (conform teoriei lui Claude Bernard, sec XIX) presupune mecanisme care mențin echilibrul mediului intern. În ce privește apetitul, homeostaza se realizează prin modificarea volumului și conținutului hranei în a satisface necesitățile energetice. Sistemul homeostatic de reglare a CA include o rețea de peptide gastrointestinale, neurotransmițători la nivelul SNC, semnalizarea nervoasă periferică, adiponectinele. Semnalele fiziologice induc senzația de înfometare și dorința de a mânca [4].

Creierul primește semnale externe (gustul, mirosul mâncării) și interne (nutrienții, hormonii). După ingestia hranei, prin căile nervoase (sistemul vagal) informația aferentă până la nucleul tractului solitar, responsabil de senzația de sațietate, apoi se transmite și altor centre din SNC, ajungând până la hipotalamus, care este centru **homeostatic** de control al apetitului. Calea umorală este mediată de hormoni (leptina, grelina, insulina) și nutrienți (glucoza, acizii grași, aminoacizii). La nivelul nucleului arcuat există tipuri de neuroni anorexigeni (sunt stimulați de semnalele sațietății) și orexigeni (sunt stimulați de semnalele de înfometare) [3].

Reglarea **hedonică** include: dorință (motivația pentru hrană, valoarea stimulului), plăcere (recompensa, starea de bine) și învățare. Motivația este atribuită sistemului dopaminic, plăcerea – sistemului opioid, învățarea – hipocampului [5]. Sistemul dopaminic este implicat și în reglarea homeostatică a apetitului prin căi directe și indirecte. Calea hedonică este controlată de circuitele/ rețelele de recompensă ale creierului, responsabile de aspectele plăcute ale mâncării (gustul, mirosul, aspectul, etc.). Aspectele hedoniste ale CA sunt codificate cu ajutorul neurotransmițătorilor. Rețelele hedoniste sunt influențate de adiponectine (leptina, grelina). Reacția hedonică apare ca răspuns la

interacțiunea dintre semnalele senzitive și statutul hormonal. Dependența de cocaină și amfetamină implică aceleași rețele hedonice [4]. Astfel, aceste două modalități (homeostatică și hedonică) interferează, formând un sistem funcțional dinamic de modulare a apetitului, pentru a regla greutatea corporală într-o manieră flexibilă și adaptativă, care ține cont de condițiile de mediu [4].

Factorii ce determină comportamentul alimentar. CA este influențat de un set de factori: genetici [6]; hormonal [7, 8]; particularități neurobiologice ale personalității [9, 10]; emoționali [11]; hedonici [12, 13]; obiceiuri formate în copilărie [14]; sociali [15]; zona geografico-climaterică, tradițiile culturii alimentare [16]. Toți acești factori sunt individuali pentru fiecare persoană. Comportamentul alimentar depinde de ierarhia valorilor umane, precum și de indicatorii cantitativi și calitativi ai nutriției [16].

Stilul alimentar, ca component al CA, se formează în primii ani de viață și joacă un rol crucial în starea emoțională a unei persoane: satisfacția foamei este strâns legată de un sentiment de confort și siguranță [17, 18]. De obicei, există o reacție a persoanei la încercările de a modifica stilul alimentar. Această reacție poate fi sesizată de individ la nivel somatic (senzația de înfometare), implică procesele cognitive (gânduri) și emoții.

Variantele CA. În funcție de capacitatea de a asigura nevoile homeostatice ale organismului, CA poate fi armonios, deviat sau patologic.

Tulburările de comportament alimentar (CA patologic) sunt boli psihice care dăunează sănătății fizice și psihice [19]. Cele mai importante tulburări de alimentație sunt *anorexia nervoasă*, *bulimia nervoasă* și *hiperfagia compulsivă*. În tulburările de alimentație legătura cu propriul corp este întreruptă. Se pune accent excesiv pe greutate și pe forma corpului, subponderea este idealizată, sunt folosite diverse metode pentru a pierde în greutate sau a preveni creșterea în greutate. Tulburările de alimentație nu includ obezitatea.

Devierile CA asociate obezității au fost clasificate în 3 forme în baza tipul de reacții și stimuli psihologici în raport cu alimentația [20]: **CA restrictiv** - auto-restricție alimentară excesivă și diete nesistematice. Perioadele de comportament alimentar restricționat sunt urmate de perioade de supraalimentare cu o nouă creștere intensă în greutate. Aceste perioade duc la instabilitate emoțională – depresie alimentară; **CA emoțional** se manifestă printr-o reacție hiperfagică la stres și supraalimentare emoțională. Stimulul pentru a mânca nu este foamea, ci disconfortul emoțional;

mâncarea este un răspuns la stres, depresie și disconfort; **CA external** se manifestă prin reacția crescută a unei persoane nu la stimulii interni (homeostatici), ci la cei externi. Cu acest tip de CA, disponibilitatea produselor, aspectul alimentelor, mirosul, gustul și mâncatul în companie sunt de o importanță fundamentală.

CA și obezitatea. Particularitățile comportamentului alimentar pot duce la formarea unor factori de risc pentru boli cardiovasculare, obezitate, tulburări ale metabolismului glucidic, dislipidemie. A fost dovedită existența asocierilor semnificative între elementele ce caracterizează CA (numărul de mese pe zi, consumul de alimente grase și fast-food) cu obezitatea și supraponderabilitatea [21].

Ponderea factorilor extrinseci (socioculturali, de mediu, educaționali) și intrinseci (neurobiologici, psihoemoționali, hedonici, homeostatici) ai CA la persoanele obeze poate fi diferită de la caz la caz. Există diferențe individuale pentru o susceptibilitate la creșterea masei corporale, care pot fi influențate parțial de tipul reacției individuale la factorii declanșatori ai mediului [22]. Există discuții în ce măsură trăsăturile CA sunt predictive pentru aportul energetic pe termen scurt și pentru echilibrul energetic pe termen lung [23].

Au fost descrise particularități de organizare a *rețelei funcționale a creierului* la persoanele cu obezitate (implicate în luarea deciziilor, controlul inhibitor, evaluarea recompensei, autoreglarea conștientă) [24].

Legătura dintre stres și CA. Comportamentul oamenilor, inclusiv comportamentul alimentar, poate fi influențat de stres. Aportul general de alimente și structura alimentației se pot modifica în două moduri, ducând la subnutriție sau supraalimentare și depind de severitatea factorului de stres. Stresul cronic se asociază cu o preferință mai mare pentru alimente bogate în energie și nutrienți, în special zahăr și grăsimi, contribuind, astfel la adaos ponderal, în special la bărbați [11]. Mecanismul fiziologic prin care se realizează legătura dintre stres și mâncare, probabil implică factori umorali și de neurotransmitere.

Hormonii stresului și CA. Creșterea apetitului și a aportului alimentar în situații de stres este în legătură cu secreția de cortizol. A fost arătată o secreție mai importantă de cortizol, ca răspuns la stresul indus, la persoanele obeze, comparativ cu cele normoponderale [25].

Axa creier-intestin (sistemul dopaminergic, oxitocina, microbiota) și CA. Oxitocina este un hormon cu funcții biologice multiple. Cercetările au arătat acțiunea ei anorexigenă. Mai mult ca atât,

microbiota intestinală este implicată în transmiterea oxitocinergică prin intermediul axei creier-intestin (ACI). Reglarea apetitului și CA prin intermediul ACI implică căi homeostatice și non-homeostatice (hedonică) [8]. În condiții de experiment pe șoareci a fost arătat rolul microbiotei intestinale la modularea comportamentului alimentar, implicarea ei în alimentația hedonică și obezitate [26].

Neurobiologia CA. Se cunoaște că controlul homeostatic al greutății este determinat de echilibrul dintre aportul de energie (alimente) și consumul acesteia. Cu toate acestea, apar tot mai multe dovezi, că riscul de obezitate prin supraalimentație implică variabile sociale, neurocomportamentale, metabolice. A fost arătat că prezența largă a alimentelor în mediu influențează CA. Aceste alimente stimulează metabolismul și secreția hormonilor de stres, care ulterior implică căile emoționale (sistemul limbic) și motivaționale (striatale) ale creierului, provocând poftă de mâncare și consum excesiv de alimente [10].

Modelul psihobiologic al persoanei și CA. Au fost examinate caracteristicile persoanelor obeze motivate să piardă în greutate și dificultățile în a obține rezultate. Motivația de a pierde în greutate este legată cu o sensibilitate crescută pentru pedeapsă (surplusul ponderal ca pedeapsă), iar eșecul se datorează unei sensibilități crescute pentru recompensă (mâncarea în calitate de recompensă). În calitate de modulator al acestor procese servește controlul executiv [27]. La nivel teoretic, diferențele individuale pentru sensibilitatea la recompensă, pedeapsă și motivație sunt reflectate în Teoria Sensibilității de Refortificare (Reinforcement sensitivity theory, RST). Această teorie psihobiologică este o paradigmă relativ nouă și subiect al cercetărilor în psihologia modernă [28].

Testarea CA. Pentru aprecierea particularităților CA sunt disponibile mai multe instrumente psihometrice elaborate și propuse de diferite centre științifice de specialitate din lume:

Chestionarul olandez al comportamentului alimentar (DEBQ) a fost elaborat în 1986 de psihologi olandezi pentru a identifica comportamentul alimentar restrictiv, emoțional și exteriorizant. Utilizarea acestui chestionar ajută la identificarea cauzelor supraalimentației: 1) imposibilitatea de a rezista în fața bucatelor gustoase, aspectul și mirosul atractiv (CA external); 2) obiceiul de a mânca în caz de emoții (CA emoțional); 3) tendința de autorestricționare pentru mâncare (CA restricțional). Scopul elaborării chestionarului a fost obținerea unui instrument simplu și validat pentru evaluarea calitativă și cantitativă a tulburărilor de alimentație

asociate cu supraalimentarea și obezitatea, precum și dezvoltarea diferențiată a unei strategii de lucru cu pacienții [20, 29].

Testul pentru tulburări alimentare EAT-26 (Eating Attitudes Test) este un test popular și destul de precis pentru simptomele tulburărilor de alimentație și identificarea persoanelor cu risc crescut pentru tulburările de alimentație. Testul EAT-26 nu stabilește diagnosticul, dar evaluează probabilitatea de a avea o tulburare de alimentație, în special anorexia nervoasă și bulimia [30].

Chestionarul privind comportamentul alimentar al adulților (Adult Eating Behavior Questionnaire, AEBQ) a fost elaborat în Marea Britanie, este folosit pentru aprecierea particularităților apetitului la adulți și adolescenți și a fost validat ulterior într-o serie de țări [31]. Chestionarul de comportament alimentar al copiilor (Children's Eating Behavior Questionnaire, CEBCQ) măsoară opt comportamente alimentare, și anume receptivitatea la alimente, plăcerea la mâncare, supraalimentarea emoțională, dorința de a bea, receptivitatea la sațietate, încetinirea alimentației, subalimentarea emoțională și agitația la alimente [32]. Chestionar de cunoștințe generale de nutriție (General Nutrition Knowledge Questionnaire, GNKQ) [33]. Chestionarul preferințelor alimentare (Food Choice Questionnaire, FCQ) [34].

Aprecierea devierilor de CA este un procedeu necesar, iar rezultatele testărilor ajută la alegerea strategiei și tacticilor de intervenții psihoterapeutice necesare pentru corecția CA și, ca rezultat, scăderea riscurilor pentru bolile asociate tulburării nutritive determinate de CA. Intervențiile de corecție a CA trebuie să fie efectuate de specialiști experimentați. Cu toate acestea, medicii de diferite specialități (gastroenterologi, endocrinologi, interniști, etc.), implicați în corecția consecințelor unui CA deviat trebuie să posede abilități de comunicare eficientă pentru a induce și fortifica motivația pacientului pentru schimbare comportamentală [35]. **Concluzie.** În calitate de construct biologic-psihologic, CA reprezintă un set de obiceiuri alimentare (preferințele gustative, regimul alimentației, dietele) și are la bază aspectele: biologic (homeostatic, genetic, umoral, microbiom, etc.), hedonic (plăcere), emoțional, comportamental.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese. **Declarația de finanțare.** Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului instituțional, Subproiectul „Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic

asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor".

Bibliografie:

1. МЕНДЕЛЕВИЧ, В.Д. Психология девиантного поведения. Учебное пособие. — СПб.: Речь, 2005. - 445 с. ISBN 5-9268-0387-X
2. МАЛКИНА- ПЫХ, И.Г. Терапия пищевого поведения. Эксмо, 2022, 6842 стр. ISBN 5425080271, 9785425080271.
3. SASAKI, T. Neural and Molecular Mechanisms Involved in Controlling the Quality of Feeding Behavior: Diet Selection and Feeding Patterns. *Nutrients*. 2017 Oct 20;9(10):1151.
4. GIBBONS, C., FINLAYSON, G., DALTON, M., CAUDWELL, P., BLUNDELL, J.E. Metabolic Phenotyping Guidelines: Studying eating behaviour in humans. *Journal of Endocrinology*, 2014, vol 222:2, G1-G12.
5. BERRIDGE, K.C., ROBINSON, T.E., ALDRIDGE, J.W. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009;9:65–73
6. FILDES, A., VAN JAARVELD, C.H.M., COOKE, L., WARDLE, J., LLEWELLYN, C.H. Common genetic architecture underlying young children's food fussiness and liking for vegetables and fruit. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1099–1104
7. LORIG, F., KIEBL G.R., LAESSLE, R.G. Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. *Eat Weight Disord.* 2016 Jun;21(2):237-43.
8. CUESTA-MARTI, C., UHLIG, F., MUGUERZA, B., HYLAND, N., CLARKE, G., SCHELLEKENS, H. Microbes, oxytocin and stress: Converging players regulating eating behavior. *J Neuroendocrinol.* 2023 Sep;35(9):e13243.
9. WEYDMANN, G/, SOUZEDO, F.B., TAVARES, P., CORRÊA, L., HEIDRICH, H., HOLLAND, H., BIZARRO, L. Parsing the link between reinforcement sensitivity theory and eating behavior: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Mar;134:104525.
10. SINHA, R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Pstchol.* 2018 Jan;131:5-13.
11. TORRES, S.J., NOWSON, C.A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition.* 2007 Nov-Dec;23(11-12):887-94.
12. HERNÁNDEZ RUIZ DE EGUILAZ, M., MARTÍNEZ DE MORENTIN ALDABE, B., ALMIRON-ROIG, E., PÉREZ-DIEZ, S., SAN CRISTÓBAL BLANCO, R., NAVAS-CARRETERO, S., MARTÍNEZ, J.A. Multisensory influence on eating behavior: Hedonic consumption. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018 Feb;65(2):114-125.
13. BERTHOUD, H.R., MÜNZBERG, H., MORRISON, C.D. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology.* 2017 May;152(7):1728-1738.
14. JANSEN, P.W., ROZA, S.J., JADDOE, V.W., MACKENBACH, J.D., RAAT, H., HOFMAN, A., VERHULST, F.C., TIEMEIER, H. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: Results from the population-based Generation R Study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2012;9:130.
15. KININMONTH, A.R., SMITH, A.D., LLEWELLYN, C.H., FILDES, A. Socioeconomic status and changes in appetite from toddlerhood to early childhood. *Appetite.* 2020;146:104517.
16. ЦЫГАНКОВА, Д.П., МУЛЕРОВА, Т.А., ОГАРКОВ, М.Ю., СААРЕЛА, Е.Ю., БАРБАРАШ, О.Л. Основные принципы питания и пищевое поведение у современных жителей Горной Шории. *Профилактическая медицина.* 2016;19(4):47-51.
17. SAVAGE, J.S., FISHER, J.O., BIRCH, L.L. Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J Law Med Ethics.* 2007 Spring;35(1):22-34.
18. DUBOIS, L., BÉDARD, B., GOULET, D., PRUD'HOMME, D., TREMBLAY, R.E., BOIVIN, M. Eating behaviors, dietary patterns and weight status in emerging adulthood and longitudinal associations with eating behaviors in early childhood. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2022 Nov 16;19(1):139.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013, pp. 329–354.
20. VAN STRIEN, T., FRIJTERS, J.E.R., BERGERS, G.P.A., DEFARES, P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eat. Disord.* 1986;5:295–315.
21. SAHIB, A.S., RAHEEM, T.S., SALEH, M.S., KHLEEL, L.S., ABDULHUSSEIN, A.M, et al. Eating Behavior in a Sample of Overweight and Obese: A Cross Sectional Study. *J Obes Weight-Loss Medic.* 2016; 2:014.
22. BURTON, P., SMIT, H.J., LIGHTOWLER, H.J. The influence of restrained and external eating

patterns on overeating. *Appetite*. 2007 Jul;49(1):191-7.

23. DAKIN, C., BEAULIEU, K., HOPKINS, M., GIBBONS, C., FINLAYSON, G., STUBBS, R.J. Do eating behavior traits predict energy intake and body mass index? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023 Jan;24(1):e13515.

24. DONOFRY, S.D., STILLMAN, C.M., ERICKSON, K.I. A review of the relationship between eating behavior, obesity and functional brain network organization. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2020 Nov 10;15(10):1157-1181.

25. LORIG, F., KIEßL, G.R., LAESSLE, R.G. Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. *Eat Weight Disord*. 2016 Jun;21(2):237-43.

26. De WOUTERS D'OPLINTER, A., RASTELLI, M., VAN HUL, M., DELZENNE, N.M., CANI, P.D., EVERARD, A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1959242.

27. JONKER, N.C., BENNIK, E.C., DE JONG, P.J. Reinforcement sensitivity and restrained eating: the moderating role of executive control. *Eat Weight Disord*. 2018 Jun;23(3):321-329.

28. CORR, P.J. Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 May;28(3):317-32.

29. ARHIRE, L.I., NIȚĂ, O., POPA, A.D., GAL, A.M., DUMITRAȘCU, O., GHERASIM, A., MIHALACHE, L., GRAUR, M. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire in a Romanian Adult Population. *Nutrients*. 2021 Oct 29;13(11):3890.

30. GARNER, D.M., OLMSTED, M.P., BOHR, Y., GARFINKEL, P.E. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med*. 1982 Nov;12(4):871-8.

31. HUNOT-ALEXANDER, C., BEEKEN, R.J., GOODMAN, W., FILDES, A., CROKER, H., LLEWELLYN, C., STEINSBEKK, S. Confirmation of the Factor Structure and Reliability of the 'Adult Eating Behavior Questionnaire' in an Adolescent Sample. *Front Psychol*. 2019 Oct 4;10:1991.

32. WARDLE, J., GUTHRIE, C.A., SANDERSON, S., RAPOPORT, L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42:963-970.

33. KLIEMANN, N., WARDLE, J., JONHSON, F., CROKER, H. Reliability and validity of a revised version of the General Nutrition Knowledge

Questionnaire. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2016, 1-7.

34. STEPTOE, A., POLLARD, T.M., WARDLE, J. Development of a measure of the motives underlying the selection of food: the Food Choices Questionnaire. *Appetite*, 1995, 25, 267-284

35. VENGHER, I., LUPAȘCO, I., BEREZOVSCAIA, E., BANARI, I. Aspecte de comunicare ale interrelației medic-pacient. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023, 97, 4: 90-94.

Autor corespondent: Inna Vengher, conferențiar cercetător,

Laboratorul de cercetare Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel. 069053013, e-mail: inna.vengher@gmail.com

CZU: 616.149-008.3:616.36-06

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ - ȚINTE TERAPEUTICE NOI

CARACAȘ ANASTASIA, BACINSCHI NICOLAE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Rezumat.

Introducere. Hipertensiunea portală s-a asociat cel mai frecvent cu ciroza hepatică și s-a considerat un factor major pentru dezvoltarea complicațiilor (hemoragia variceală, ascita, encefalopatia hepatică), iar medicamentele utilizate nu au asigurat un control adecvat al evoluției patologiei.

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articole științifice publicate în baza de date Hinari, PubMed privind grupe de preparate și ținte terapeutice noi pentru managementul hipertensiunii portale.

Rezultate. Beta-adrenoblocantele neselective, analogii vasopresinei și somatostatinei s-au utilizat în tratamentul hipertensiunii portale, însă eficacitatea și siguranța s-au dovedit insuficiente, îndeosebi în tratamentul de durată. Sdiile preclinice și clinice au înaintat strategii terapeutice și grupe noi preparate potențiale pentru gestionarea hipertensiunii portale, inclusiv statine, inhibitorii sistemului renin-angiotensină-aldosteron, medicamente antiinflamatoare, antibiotice, anticoagulante, blocantele angiogenezei și substanțe vasoactive. **Concluzii.** Elucidarea unor direcții și grupe noi de preparate

pentru tratamentul și prevenirea hipertensiunii portale și complicațiilor sale a deschis noi posibilități de optimizare și elaborare a unei farmacoterapii personalizate a pacienților în funcție de particularitățile patogenetice ale afecțiunii hepatice. **Cuvinte cheie:** hipertensiune portală, medicație în ciroză, vasodilatare splanhnică, ținte terapeutice noi

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме.

Введение. Портальная гипертензия чаще всего ассоциировалась с циррозом печени и считалась основным фактором развития осложнений (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит, печеночная энцефалопатия), а применяемые препараты не обеспечивали адекватного контроля над развитием патологии.

Материалы и методы. Были выбраны и проанализированы научные статьи, опубликованные в базе данных Hinari, PubMed, о новых группах препаратов и направлений для лечения портальной гипертензии. **Результаты.** Неселективные бета-адреноблокаторы, аналоги вазопрессина и соматостатина использовались для лечения портальной гипертензии, но эффективность и безопасность были недостаточными, особенно при длительном лечении. Доклинические и клинические исследования позволили разработать новые терапевтические стратегии и группы для лечения портальной гипертензии, включая статины, противовоспалительные препараты, антибиотики, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антикоагулянты, блокаторы ангиогенеза и вазоактивные вещества. **Выводы.** Выявление новых направлений и групп препаратов для лечения и профилактики портальной гипертензии и ее осложнений открыло новые возможности для оптимизации и разработки персонализированной фармакотерапии больных с учетом патогенетических особенностей заболевания печени. **Ключевые слова:** портальная гипертензия, медикаментозное лечение при циррозе печени, висцеральная вазодилатация, новые терапевтические мишени.

PORTAL HYPERTENSION - NEW THERAPEUTIC TARGETS

Summary.

Introduction. Portal hypertension has been most frequently associated with liver cirrhosis and has been considered a major factor in the development of complications (variceal haemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy), and the drugs used have not provided adequate control over disease progression.

Materials and methods. Scientific articles published in the Hinari, PubMed database with reference to new medicines and therapeutic targets for the management of portal hypertension were selected and analyzed.

Results. Non-selective beta-adrenoblockers, vasopressin and somatostatin analogues have been used in the treatment of portal hypertension, but efficacy and safety have been shown to be insufficient, particularly in long-term therapy. Preclinical and clinical trials have advanced therapeutic strategies and potential new groups of medicines for the management of portal hypertension, including statins, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, anti-inflammatory drugs, antibiotics, anticoagulants, angiogenesis blockers and vasoactive substances.

Conclusions. The elucidation of new directions and groups of preparations for the treatment and prevention of portal hypertension and its complications has opened up new possibilities for the optimization and development of personalized pharmacotherapy of patients according to the pathogenetic peculiarities of liver disease. **Keywords:** portal hypertension, medication in cirrhosis, splanchnic vasodilation, new therapeutic targets

Introducere.

Hipertensiunea portală (HTP) s-a raportat a fi de genă hepatică, de regulă determinată de ciroza hepatică și non-hepatică. Cauzele HTP s-au dovedit a fi: 1) prehepatice (tromboza venei porte/veneii splanhnice; compresia tumorală a venei porte/veneii splanhnice; fistule arteriovenoase); 2) intrahepatice: a) pre-sinusoidală (hepatită cronică activă; fibroza hepatică congenitală; sarcoidoză; toxine; tulburări vasculare postsinusoidale); b) sinusoidală (ciroză; hepatita alcoolică activă; medicamente toxice, hepatotoxicitatea vitaminei A); c) post-sinusoidală (sindromul obstructiv hepatic sinusoidal; scleroza hialină alcoolică); 3) posthepatice (insuficiența cardiacă dreaptă; hipertensiunea pulmonară; sindromul Budd-Chiari; sindromul obstructiv sinusoidal hepatic) [1].

Hipertensiunea portală s-a constatat a fi determinată de mecanismele intra- și extrahepatice. Mecanismele intrahepatice în afecțiunile ficatului de diferită genă (toxică, virală etc.) s-au dovedit a fi responsabile de dezvoltarea cirozei hepatice, caracterizată prin creșterea presiunii portale determinate de majorarea rezistenței pentru fluxul sanguin în rezultatul: 1) dereglărilor structurale ale parenchimului hepatic, ce include

fibroza, perturbarea structurii sinusoidale și formarea microtrombilor în circulația hepatică; 2) modificărilor funcționale sau hemodinamice ale tonusului vascular hepatic prin disfuncție endotelială și vasoconstricție activă. Mecanismele extrahepatice s-au raportat a fi ca răspuns la HTP ușoară și includ vasodilatația splanhnică și neoangiogeneza. Vasodilatația splanhnică (și sistemică) determină hipovolemie relativă și activarea mecanismelor neuroumorale, care promovează retenția de sodiu și apă, hipervolemie ulterioară, creșterea debitului cardiac și dezvoltarea unei stări circulatorii hiperdinamice care crește și mai mult fluxul portal cu dezvoltarea HTP clinic manifestă. Înțelegerea mecanismelor patogentice ale HTP au permis de a înainta noi ipoteze și de a elabora noi direcții terapeutice în controlul HTP. Astfel, în studiile preclinice și clinice sunt testate un număr semnificativ de grupe de preparate, precum statinele, inhibitorii fosfodiesterazei-5, antagoniștii receptorilor endotelinei, blocanții receptorilor angiotensinici AT1, medicamentele antiinflamatorii, inhibitorii caspazei, inhibitorii tirozin-kinazei, anticoagulantele, agoniștii receptorilor farnenoizi X, blocantele angiogenezei și substanțele vasoactive (fig 1). Direcțiile viitoare ale unui nou management terapeutic al HTP pot include agenți antifibrotici și medicamente care îmbunătățesc funcția microvasculară în stadiile inițiale ale cirozei [2-5]. **Scopul lucrării** a constat în identificarea și caracterizarea opțiunilor terapeutice noi pentru

asigurarea unei abordări multilaterale a pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, care pot asigura prevenirea complicațiilor severe și scăderea mortalității.

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articole științifice publicate în baza de date Hinari, PubMed privind managementul terapeutic al dereglărilor circulației portale la pacienții cu ciroză hepatică. Au fost utilizate cuvinte cheie-portal hypertension, new approaches of portal hypertension, liver cirrhosis, management of liver cirrhosis.

Rezultate și discuții. Analiza mecanismelor patogentice ale HTP a contribuit la elaborarea unor ținte terapeutice și grupe noi de medicamente. Pentru anihilarea mecanismelor intrahepatice s-au propus următoarele strategii terapeutice:

A. În caz de creștere a rezistenței intrahepatice pentru diminuarea componentului structural: 1) fibroza: a) statinele (atrovastatina, simvastatina etc.); b) antagoniștii receptorilor endotelinei (ambrisentan); c) inhibitorii fosfodiesterazei-5 (sildenafil, udenafil, vardenafil); d) inhibitorii caspazei (emricasan); e) inhibitorii tirozin-kinazei (sorafenib (antagoniștii factorului endothelial de creștere - VEGF); f) blocanții receptorilor

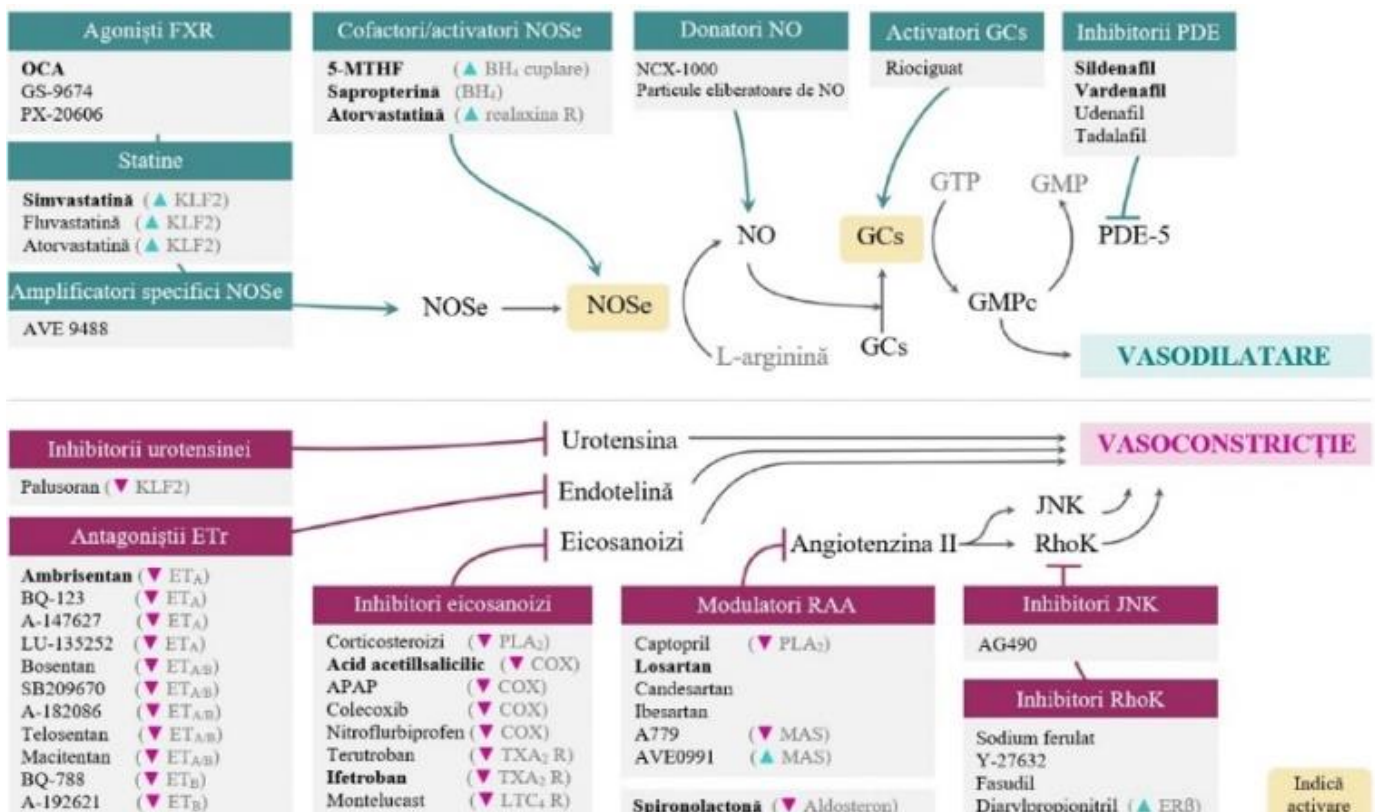


Figura1. Abordări terapeutice noi pentru hipertensiunea portală și efectul lor de vasomodulație hepatică. [Vilaseca M, 2018]

angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); g) aminoacizii (taurină); h) antiinflamatoare (talidomidă); 2) microtrombii: 1) anticoagulantele (heparinele cu masă moleculară mică – enoxaparină etc.)

B. Pentru combaterea componentului funcțional al rezistenței intrahepatice: 1) disfuncția endotelială: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol și carvedilol); b) statinele (atorvastatina, simvastatina etc.); c) inhibitorii fosfodiesterazei-5 (sildenafil, udenafil, vardenafil); d) antagoniștii receptorilor endotelinei (ambrisentan); e) antiinflamatoare (talidomidă); f) vasoconstrictoare (serelexină); g) agoniștii receptorilor farsenoizi X (FXR) (acid obeticolic); 2) activarea celulelor hepatice stelate/miofibroblastelor: a) statinele (atorvastatina, simvastatina etc.); b) blocații receptorilor angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); c) aminoacizii (taurină) [3].

Pentru combaterea mecanismelor extrahepatice s-au evidențiat următoarele direcții:

A. Vasodilatație splanhnică: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol și carvedilol); b) inhibitorii caspazei (emricasan); c) aminoacizii (taurină); 2) translocarea bacteriană: a) antibacteriene (rifaximina, norfloxacină); b) agoniștii receptorilor farsenoizi X (FXR) (acid obeticolic); 3) inflamația: a) aminoacizii (taurină);

B. Retenție hidrosalină+creșterea volumului vascular: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol, carvedilol - reduc lucrul cordului); b) blocații recentorilor angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); c) vasoconstrictoare (serelexină);

C. Angiogeneza: a) inhibitorii tirozin-kinazei (sorafenib (antagoniștii factorului endotelial de creștere - VEGF); b) aminoacizii (taurină) [3].

Beta-adrenoblocantele. Hipertensiunea portală este o consecință hemodinamică a cirozei și poate duce la hemoragie variceală, ascită și encefalopatie hepatică. Managementul actual al HTP presupune o abordare bazată pe prevenție, care include evitarea decompensărilor și îmbunătățirea stratificării riscului. Beta-adrenoblocantele neselective (BBNS), propranolol, nadolol, carvedilol, sunt recomandate în ghiduri internaționale pentru prevenirea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică. Carvedilolul, un beta-adrenoblocant neselectiv cu efecte vasodilatatoare suplimentare prin blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor, contribuie la reducerea și mai

mult a rezistenței portocolaterale. Are o acțiune de 2-4 ori mai puternică asupra receptorilor beta decât propranololul. Carvedilolul și propranololul sunt cuplați în mare măsură cu proteine. Nivelele reduse de albumină în ciroza avansată pot, de asemenea, crește biodisponibilitatea carvedilolului, în special la cei cu ascită. S-a raportat, de asemenea, că carvedilolul are proprietăți antioxidante, antifibrotice și antiinflamatorii, ameliorează funcția mitocondrială și crește sensibilitatea la insulină. Gradientul de presiune venoasă hepatică este redus cu până la 43% după utilizarea cronică a carvedilolului, iar eficacitatea s-a dovedit mai mare decât cea a propranololului. Un studiu a demonstrat că 56% dintre pacienții care nu au răspuns la propranolol au avut un răspuns hemodinamic la carvedilol. Dozele mai mari de 6,25-12,5 mg/zi cresc riscul de hipotensiune fără efect sporit asupra gradientului de presiune venoasă hepatică (GPVH), în special la pacienții cu afecțiuni hepatice avansate. Ar fi recomandabil să se înceapă cu doze mici, cum ar fi 3,125-6,25 mg pe zi, și să se mărească treptat doza [4-6].

Administrarea de propranolol în doze de 40-180 mg/zi au determinat o reducere a frecvenței contracțiilor cardiace cu 25%, cu o diminuare a fluxului sanguin splanhnic în vena portă de 10-22%. S-a demonstrat că, pentru o reducere eficientă a riscului de sângerare din varicele esofagiene, ar fi necesar ca gradientul presiunii venoase hepatice (GPVH) să fie diminuată cu peste 20% sau la o valoare absolută mai puțin de 12 mm Hg. S-a estimat, că administrarea BBNS în doze mici poate fi mai benefică decât în doze mari necesare pentru reducerea pulsului cu 25%. Administrarea BBNS, prin mecanisme directe și indirecte, pot contribui la îmbunătățirea barierei intestinale, reducerea translocăției bacteriene și activarea sistemului imun, determinată prin micșorarea biomarkerilor inflamatori, asociată cu o supraviețuire mai lungă. Concomitent, s-a dovedit o diminuare a incidenței peritonitei bacteriene spontane și un efect favorabil asupra prognosticului pe termen scurt al pacienților cu insuficiență hepatică acută sau cronică, determinate de efectele asupra motilității intestinale și printr-un efect direct mediat de receptori asupra semnalizării celulelor imune. Astfel, BBNS s-au propus a fi utilizate pentru profilaxia hemoragiilor variceale primare și prevenirea hemoragiei recurente, pentru a preveni decompensarea ulterioară a cirozei compensate. Rezultatele unor studii sugerează că pacienții cu

hipertensiune portală semnificativă (GPVH > 10 mmHg), dar cu ciroză compensată, ar putea beneficia de tratament cu BBNS, de preferință carvedilol, cu condiția să existe o scădere a GPVH peste 10% [7].

Statinele. În studiile experimentale s-a demonstrat, că statinele acționează pe mai multe căi, inclusiv Rho/ROCK și factorul Kruppel-like 2 (KLF2) (**fig.2**), responsabile de efectul antifibrotic, antiinflamator, antioxidant, antiproliferativ, anticoagulant și vasoprotector în diferite forme de ciroză hepatică cu majorarea semnificativă a disponibilității monoxidului de azot (NO). Datele obținute în studiile experimentale au fost confirmate în cercetările randomizate și observaționale, care au indicat reducerea presiunii portale și rate mai scăzute de mortalitate. Statinele, concomitent cu efectul hipolipemiant, au determinat o scădere a rezistenței hepatice și o creștere a fluxului sanguin hepatic, dar, spre deosebire de BBNS, nu au afectat negativ hemodinamica sistemică în ciroză. În studiile clinice, s-a demonstrat că simvastatina scade HTP,

îmbunătățește funcția hepatică și supraviețuirea după hemoragia variceală. Suplimentarea, la tratamentul standard cu BBNS (propranolol), statinele (simvastatină/atorvastatină) au îmbunătățit răspunsul la terapie. Statinele au demonstrat în mare parte o toleranță bună, cu efecte secundare minime, care pot crește la administrarea dozelor mari. Astfel, administrarea statinelor s-a considerat ca o indicație aprobată la pacienții cu ciroză datorită micșorării HTP și creșterii supraviețuirii. La pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C, statinele s-au recomandat în doze mai mici (10-20 mg/zi de simvastatină), iar pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitate musculară și hepatică [6, 8-10].

Statinele au demonstrat beneficii suplimentare prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale prin efecte asupra factorului Kruppel-like 2 (KLF-2) și creșterea biodisponibilității oxidului nitric (NO) prin modularea nitric oxid sintazei endoteliale (NOS_e) și creșterea stabilității ARNm NOS_e. S-a stabilit, că factorul KLF-2, exprimat endogen, joacă un rol-cheie în formarea

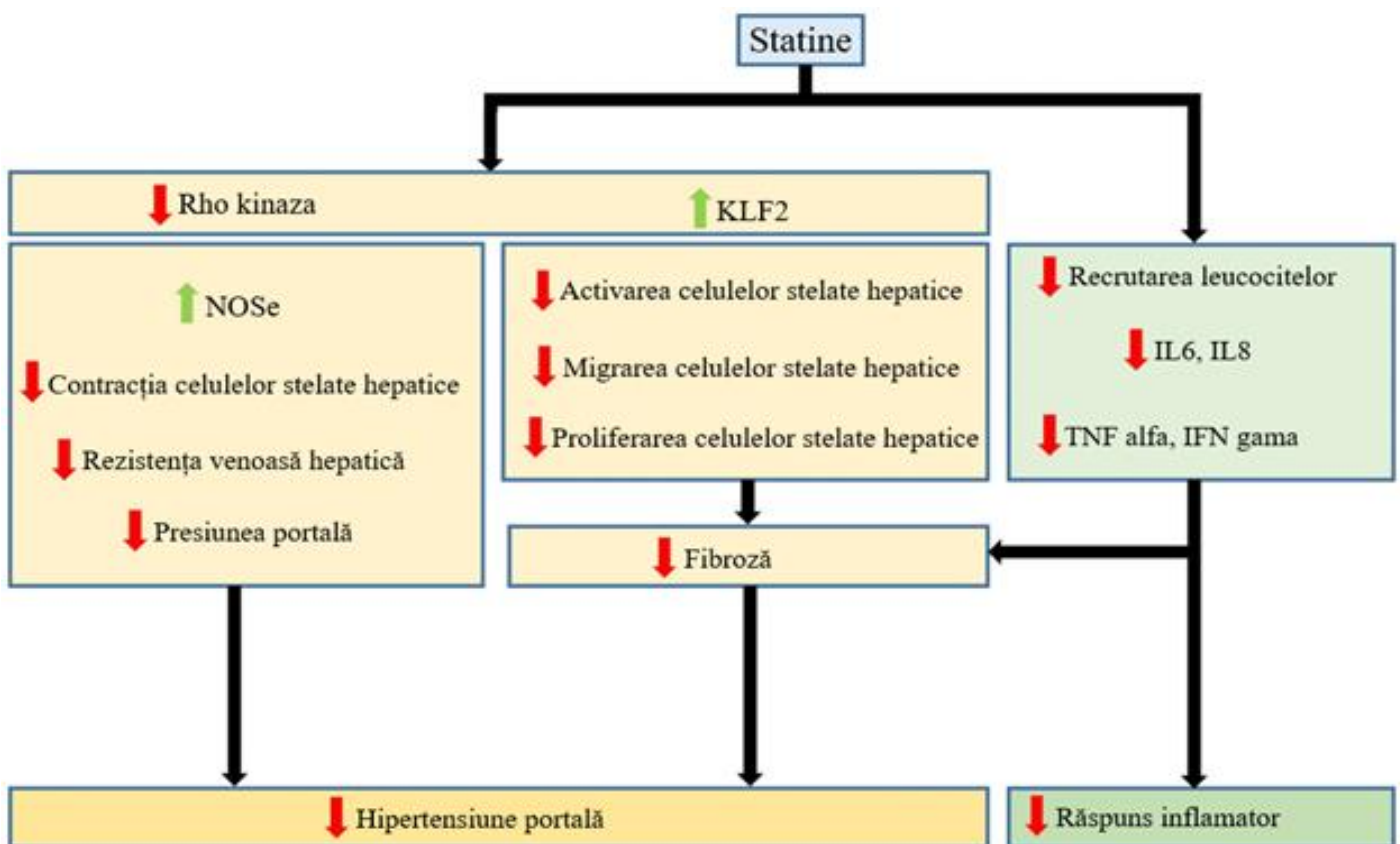


Figura 2. Efectele utilizării statinelor asupra hipertensiunii portale și a răspunsului inflamator [Kreidieh M, 2022]. NOS_e: oxid nitric sintază endotelială; IL: interleukină; IFN: interferon; KLF2: factor 2 asemănător Kruppel; TNF: factor de necroză tumorală.

fibrozei hepatice și a disfuncției endoteliale. Simvastatina a determinat o creștere a expresiei KLF-2 cu ameliorarea disfuncției endoteliale și prevenirea leziunilor hepatice în curs de dezvoltare. S-a constatat, că statinele au manifestat proprietăți antiinflamatorii și antioxidante, esențiale în reducerea fibrozei hepatice și îmbunătățirea HTP. Statinele nu au determinat o modificare semnificativă a fluxului hepatic, dar au ameliorat perfuzia și funcția ficatului [1].

Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Dezvoltarea unei circulații hiperchinetice în ciroza avansată a determinat activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) ca răspuns la vasodilatația splanhnică și sistemică, ce a contribuit la retenția de sodiu și apă. Renina plasmatică s-a estimat a fi un factor de risc independent pentru mortalitate și s-a asociat cu disfuncția hepatică la pacienții cu ciroză. Concomitent, angiotensina II și aldosteronul joacă un rol important în modificările dinamice asociate cu HTP. S-a raportat, că angiotensina II a manifestat efecte profibrotice. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocantele receptorilor angiotensinici AT1 (BRA) și antagoniștii aldosteronului în multiple studii experimentale și clinice s-au dovedit a avea efecte similare cu cele ale BBNS. Reducerea HTP cu IECA sau BRA a demonstrat beneficiu în boala precoce (Child-Pugh A), dar a necesitat o monitorizare suplimentară la pacienții decompensați datorită riscului crescut de hipotensiune arterială, de agravare a circulației hiperdinamice sau chiar de insuficiență renală. Spironolactona s-a dovedit esențială în managementul ascitei și contribuie la scăderea gradientului presiunii venoase hepatice. Abordările suplimentare pentru a acționa asupra SRAA includ agonistul Mas receptorului (MasR) și inhibitorul Janus-kinază-2 (JAK2). Agonistul MasR, este un agonist non-peptidic al angiotensinei [1-7], a determinat reducerea HTP prin creșterea NO și reglarea Rho-kinazei. JAK2 reglează activarea RHOA/Rohkinazei de la angiotensina II pe cale extrahepatică. Studiile inițiale au sugerat, că ruxolitinibul, un inhibitor al JAK1 și JAK2, poate determina o reducere a HVPG în ciroză [4,9].

Angiotensina s-a dovedit a fi un mediator al vasodilatației mezenterice în ciroză prin calea alternativă a enzimei de conversie a angiotensinei-2 (ACE2). S-a dovedit, că SRAA, prin activarea receptorului AT1 a celulelor hepatice stelate (CHS),

contribuie la fibrogeneză și creșterea rezistenței hepatice în ciroză. S-a raportat, că BRA au determinat o scădere semnificativă a gradientului de presiune venoasă hepatică (GPHV) [3].

Medicamente imunomodulatoare. Inflamația contribuie la fibroza hepatică și la angiogeneza splanhnică, ambele agravând HTP prin modificări structurale și dinamice. Astfel, modularea inflamației a fost un subiect foarte cercetat pentru tratamentul HTP. Talidomida este un medicament imunomodulator de primă generație, care inhibă calea $TNF\alpha/NF-\kappa B$ și acționează astfel antiinflamator. În modelele cirotice, aceasta a îmbunătățit leziunile mucoasei intestinale, a suprimat angiogeneza splanhnică și a îmbunătățit microvasculatura hepatică, ceea ce a provocat o scădere a rezistenței intrahepatice și a presiunii portale. Efecte similare au fost observate în HTP prehepatică, indusă prin ligatura parțială a venei porte unde tratamentul cu talidomidă a scăzut producția de NO, circulația hiperdinamică și HTP. Într-un mic studiu pilot, două săptămâni de talidomidă au scăzut semnificativ GPVH, unde cinci din șase pacienți au avut o modificare a HVPG mai mare de 20%, fără a modifica hemodinamica sistemică. De remarcat, lenalidomida, un derivat al talidomidei, a prezentat, de asemenea, efecte antihipertensive portale la animale [4,11].

Emricasan, un inhibitor de caspază, este un alt medicament nou care acționează asupra căilor inflamației și apoptozei. Utilizarea sa a dus la scăderea inflamației și a fibrozei, reducând în cele din urmă HP la modelele de animale cirotice. S-a demonstrat, de asemenea, că inhibarea cronică a ciclooxigenazei reduce presiunea portală prin scăderea fibrozei hepatice, a angiogenezei și a venulelor portale hepatice tortuoase la șobolanii cirotici. Inflamația joacă un rol vital în dezvoltarea și progresia HP; prin urmare, este vitală cercetarea continuă în terapiile țintite [4].

Translocația bacteriană. Antibacterienele. Translocația bacteriană este un eveniment frecvent în ciroza decompensată cu ascită. Translocarea poate provoca endotoxemie și poate fi precedată de translocarea de produse bacteriene, DAMP-uri și PAMP-uri, cu răspunsuri proinflamatorii asociate care pot spori progresia bolii hepatice, pot provoca inflamație sistemică și, în cazul translocării bacteriene, pot duce la sepsis sau la infecții bacteriene severe, cum ar fi peritonita bacteriană spontană. Nivelurile crescute de endotoxină și

citokine pro-inflamatorii contribuie la disfuncția endotelială și la vasoconstricție prin intermediul ET-1 și al prostanoizilor vasoconstrictori. Limitarea creșterii excesive și a translocației bacteriene, prin intermediul antibioticelor neabsorbabile, al BBNS (care accelerează timpul de tranzit intestinal și scad permeabilitatea intestinală) poate contribui la reducerea inflamației și leziunilor hepatice în ciroza hepatică. Rifaximina nu a scăzut semnificativ GPVH la pacienții, dar a diminuat complicațiile HTP. Deși eficacitatea rifaximinei rămâne controversată, mai multe studii sunt în curs de desfășurare pentru a clarifica aplicarea acesteia în ciroza hepatică. O altă abordare pentru a reduce multiplicarea și translocația bacteriană este administrarea de probiotice. Cu toate acestea, nu există deocamdată dovezi că probioticele au un impact asupra HTP [4,9].

Anticoagulantele. La pacienții cirofici s-a constatat un dezechilibru al factorilor anti- și procoagulanți, ce crește riscul de hemoragie și de tromboză (în special în sistemul venos portal). În timp ce evenimentele macrotrombotice (tromboza venoasă portală) pot fi diagnosticate radiologic, microtrombozele din parenchimul hepatic (care au fost caracterizate histologic) determină hipoxie și infarcte localizate. Microtromboza este strâns legată cu inflamația și ar putea contribui la o creștere a rezistenței vasculare intrahepatice și a HTP. S-a demonstrat, că anticoagulantele previn fibroza hepatică în modelele de ciroză hepatică. Tratamentul cu enoxaparină a prevenit decompensarea și a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cirofici. Cu toate acestea, datele privind efectele asupra presiunii portale sunt puține. Totuși au fost constatate reduceri ale fibrozei hepatice și activării celulelor stelate hepatice la șobolanii cirofici CCl₄ tratați cu enoxaparină, ceea ce a determinat o scădere semnificativă a HTP. Rivaroxabanul, un inhibitor direct al factorului Xa, a redus semnificativ presiunea portală în două modele experimentale de ciroză și a scăzut frecvența microtrombozei intrahepatice [2,11,12].

La pacienții cu ciroză, aflați pe o listă de așteptare pentru transplant hepatic, tratamentul cu enoxaparină timp de 1 an a prevenit decompensarea hepatică, a scăzut episoadele de tromboză a venei porte, a diminuat infamația sistemică și markerii de translocație bacteriană și a îmbunătățit supraviețuirea. Având în vedere că pacienții cu ciroză au, de asemenea, un risc crescut de

evenimente trombotice venoase, pacienții care primesc anticoagulante au o recanalizare crescută și o progresie mai mică a trombozei. Astfel, în absența contraindicațiilor, anticoagulantele se consideră terapia de primă linie pentru pacienții cu ciroză și tromboză a venei porte. Terapia anticoagulantă prezintă beneficii pentru tratamentul fibrozei hepatice și hipertensiunii portale, deși efectele sunt dependente de stadiul cirozei. [4,9,12].

Blocanții angiogenezei. Angiogeneza este declanșată de hipoxie, inflamație și presiune vasculară ridicată. Aceste condiții sunt prezente în timpul fibrogenezei hepatice și al formării colateralelor porto-sistemice, care sunt factori majori pentru dezvoltarea HTP. Astfel, angiogeneza contribuie la o creștere a presiunii portale. Creșterea și remodelarea vasculară are loc cu participarea a numeroase citokine, cum ar fi factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), factorul de creștere placentară (PIGF) sau factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) [11].

S-a demonstrat că anticorpii monoclonali ai receptorului 2 al factorului de creștere endotelială vasculară diminuează circulația splanhnică hiperdinamică și formarea de vase colaterale portosistemice la animale cu HTP. Concomitent, administrarea de anticorpi ai factorului de creștere placentară a demonstrat o scădere a formării colateralelor și o reducere a presiunii portale la șoareci. În mod specific, s-a demonstrat că sorafenibul, un inhibitor de tirozin kinază care afectează mai multe căi angiogenetice, scade GPVH în rândul pacienților cu HTP asociată cu consumul de alcool prin scăderea factorilor proangiogenici. Inhibitorii de tirozin kinază (sorafenib, brivanib, regorafenib) diminuează fibroza hepatică. Aceste rezultate preclinice benefice au fost confirmate într-un studiu mic clinic, în care sorafenibul a îmbunătățit semnificativ HTP la pacienții cu ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. [2,4].

Amplificarea angiogenezei hepatice este probabil menită a fi un mecanism de reparare, dar agravează patologia hepatică și nu atenuează hipertensiunea portală. Vasele nou formate sunt diferite de vascularizația sinusoidală și nu măresc perfuzia sanguină a ficatului cirotic, dar afectează și mai mult homeostazia hepatocitelor. Alte ținte care trebuie abordate pot fi Vasohibina-150 și factorul de creștere placentară (PIGF), efectul lor asupra hipertensiunii portale a fost parțial datorită

efectului lor antiangiogenic extrahepatic. Deoarece rezistența hepatică depinde de procesul de fibroză, este dificil sau chiar imposibil să se separe rolul angiogenezei intrahepatice asupra hipertensiunii portale de rolul său asupra fibrozei [12].

Substanțe vasoactive. Medicamentele vasoactive (terlipresină, somatostatina, octreotid) au fost recomandate pentru hemoragia variceală înainte de terapia endoscopică. Deși apariția rupturii de varice nu este direct corelată cu gradul de HTP, scăderea presiunii portale poate reduce riscul de sângerare și poate trata hemoragia acută. În mod specific, terlipresina este singurul medicament care a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește mortalitatea în hemoragia acută de varice și a fost aprobat recent de către Food and Drug Administration în Statele Unite în 2022 [4].

Eicosanoizii reprezintă o altă familie importantă de vasoconstrictori derivați din conversia acidului arahidonic. S-a constatat, că prostanoizii derivați de ciclooxigenază (COX) sunt supraexprimați în ficatul cirotic. În acest sens, au fost utilizate mai multe medicamente pentru a inhiba în mod cronic fie sinteza (prin inhibarea COX cu nitroflurbiprofen sau celecoxib), fie blocarea receptorilor acestora (receptorul tromboxanului A2 cu terutroban). Deși aceste strategii au redus presiunea portală în modelele preclinice de ciroză, există doar un singur studiu în curs de desfășurare cu ifetroban, antagonistul receptorului tromboxanului. Strategii similare care vizează reducerea metaboliților acidului arahidonic s-au axat pe inhibarea epoxigenazelor cu MS-PPH21 și a leukotrienelor cisteinice cu montelukast [4].

Vasopresina, denumită și hormon antidiuretic, este un hormon care contribuie la reglarea homeostaziei apei și a electroliților și care constrânge arteriolele, crescând rezistența vasculară și tensiunea arterială. Blocarea vasopresinei cu ajutorul conivaptanului a fost recent testată într-un RCT și nu a arătat efecte benefice asupra PP. Într-adevăr, datele anterioare susțin conceptul că vaptanii pot fi nu numai ineficienți, ci au și efecte secundare negative în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu ciroză. Agoniștii parțiali ai vasopresinei în mezenter pot avea o proiecție mai bună. Într-adevăr, un studiu recent a demonstrat efectele benefice ale FE 204038 care reduc presiunea portală la șobolanii cirolici, iar alt studiu recent început evaluează compusul FE 204205 la

pacienții cirolici cu HTP [4,11,12]. **Concluzii.** Elucidarea verigilor patogenetice ale HTP a permis elaborarea de strategii terapeutice și grupe noi de preparate ce au deschis noi posibilități de instituire a unui tratament argumentat și individualizat în funcție de particularitățile individuale ale pacientului și de evoluție a patologiei. Diversitatea preparatelor disponibile pentru farmacoterapia HTP va permite de a evidenția și posibilitățile unui tratament combinat în vederea influențării verigilor patogenetice ale HTP cu amplificarea eficacității și reducerea efectelor nedorite. Concomitent cu abordarea tratamentului HTP și a complicațiilor sale se vor deschide noi posibilități de prevenire a progresiei patologiei hepatice cu creșterea duratei și calității vieții pacienților.

Declarație de conflict de interese: nu sunt.

Bibliografie

1. Sakiani S., Heller T., Koh C. Current and investigational drugs in early clinical development for portal hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 10;9:974182. doi: 10.3389/fmed.2022.974182.
2. Vilaseca M., Guixé-Muntet S., Fernández-Iglesias A., Gracia-Sancho J. Advances in therapeutic options for portal hypertension. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018;11. doi:10.1177/1756284818811294
3. Ortiz G.A., Garcia-Tsao G. Future Pharmacological Therapies of Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep*. 2019 Mar;18(1):36-48. doi: 10.1007/s11901-019-00448-2.
4. Patel M., Hunt C., VanWagner L. Recent Approaches in Portal Hypertension Involving Risk Stratification and Medical Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023 Nov;19(11):662-669.
5. Yoneda M., Kobayashi T., Asako N. et al. Pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist lanifibranor as a dominant candidate pharmacological therapy for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Jun;11(3):433-435. doi: 10.21037/hbsn-21-579.
6. Tripathi D., Hayes P. C. Beta-blockers in portal hypertension: New developments and controversies. *Liver International*, 2014; 34(5), 655-667. https://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1111/liv.12360
7. Sauerbruch T., Hennenberg M., Trebicka J., Schierwagen R. Beta-blockers in patients with liver

cirrhosis: Pragmatism or perfection? *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1100966. doi: 10.3389/fmed.2022.1100966.

8. Merkel M., Schneider C., Greinert R, et al. Protective Effects of Statin Therapy in Cirrhosis Are Limited by a Common SLCO1B1 Transporter Variant. *Hepatology communications*. 2021;5:1755-1766.

9. Felli E., Nulan Y., Selicean S. et al. Emerging Therapeutic Targets for Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep*. 2023;22(1):51-66. doi: 10.1007/s11901-023-00598-4.

10. Kreidieh M., Hamadi R., Alsheikh M, et al. Statin Use in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *Gastroenterology Res*. 2022 Feb;15(1):1-12. doi: 10.14740/gr1498.

11. Schwabl P., Laleman W. Novel treatment options for portal hypertension. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 May;5(2):90-103. doi: 10.1093/gastro/gox011.

12. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100316. Published 2021 Jun 4. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100316

Numele, prenumele; _Caracaș Anastasia, Poziția, instituția-asistent universitar, catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel.: 0680492029, E-mail:anastasia.caracas@usmf.md

CZU: 616.36-008.5-07-089

ICTERUL MECANIC - TENDINȚE ACTUALE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL

COTONEȚ ION^{1,2,3}, FERDOHLEB ALEXANDRU^{1,2}, HOTINEANU ADRIAN^{1,2,3}, CUCU IVAN^{1,2,3}, PÎRVU VICTOR^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Chirurgie Nr.2;

² IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"; ³ Laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”

Rezumat. Introducere. Icterul mecanic este o afecțiune caracterizată prin obstrucția biliară și perturbarea fluxului biliar, având o etiologie complexă și un impact semnificativ asupra stării de sănătate a

pacientului. **Scopul cercetării** constă în analiza detaliată a etiologiei icterului mecanic în corelație cu aspecte de diagnostic și tratament al acestei patologii.

Materiale și metode: Am realizat o sinteză și analiză critică a literaturii științifice relevante, identificată prin interogarea platformelor PubMed, Google Scholar, Medscape și ResearchGate. **Rezultate.** Aspectele etiologice se împart în două categorii principale: extrahepatice și intrahepatice. Principala cauză extrahepatice o reprezintă coledocolitiază, prezența calculilor biliari în canalul biliar principal. Identificarea lor se realizează prin investigații imagistice precum ecografia transabdominală (accesibilă, non-invazivă, cu cost redus), colangiopancreatografie prin CT (precizie sporită), colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (alternativă non-iradiantă) și ecoendoscopia (utilă pentru calculi mici). Alte cauze extrahepatice includ atrezia biliară, chisturile coledociene, stricturile biliare benigne, hemobilia și infestarea cu paraziți. Etiologia intrahepatice a icterului mecanic este la rândul său diversă. Reacțiile adverse medicamentoase pot induce atât leziuni hepatice, cât și obstrucții biliare. Hepatita alcoolică acută, bolile infiltrative, afecțiunile maligne, hepatita autoimună, colestaza hepatică recurentă benignă și colestaza sarcinii se numără printre afecțiunile intrahepatice ce pot cauza icter mecanic. Nutriția parenterală totală, lipsită de stimularea digestivă obișnuită, poate duce de asemenea la disfuncții hepatice. **Concluzii:** Icterul mecanic este o afecțiune complexă cu etiologie diversă. Stabilirea precisă a cauzei este esențială pentru alegerea tratamentului optim. Investigațiile imagistice moderne și abordarea multidisciplinară sunt cruciale pentru managementul eficient al acestei patologii. **Cuvinte-cheie:** "icter mecanic", "colestază", "colangiografie retrogradă endoscopică", "ecoendoscopie".

Summary.

MECHANICAL JAUNDICE - CURRENT TRENDS IN DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT. Introduction. Mechanical jaundice is a condition characterized by biliary obstruction and impaired bile flow. It has a complex etiology and a significant impact on the patient's health status. **The aim of the research** is to conduct a detailed analysis of the etiology of mechanical jaundice in correlation with diagnostic and treatment aspects of this pathology. **Materials and methods.** A synthesis and critical analysis of the relevant scientific literature was performed, identified by querying the PubMed, Google Scholar, Medscape, and ResearchGate platforms. **Results.** The leading extrahepatic cause is

choledocholithiasis, the presence of gallstones in the common bile duct. Diagnosis of choledocholithiasis relies on various imaging techniques, including transabdominal ultrasound (accessible, non-invasive, and low-cost), computed tomography cholangiopancreatography (high accuracy), magnetic resonance cholangiopancreatography (non-radiant alternative), and endoscopic ultrasound (useful for detecting small stones). Other extrahepatic causes include biliary atresia, choledochal cysts, benign biliary strictures, haemobilia, and parasitic infection. Intrahepatic causes of mechanical jaundice encompass drug side effects that can induce liver damage or biliary obstruction. Additionally, acute alcoholic hepatitis, infiltrative diseases, malignant conditions, autoimmune hepatitis, benign recurrent cholestasis, and cholestasis of pregnancy can also contribute. Notably, total parenteral nutrition lacking the usual digestive stimulation can also lead to liver dysfunction. **Conclusions:** Mechanical jaundice is a complex condition with diverse etiology. Precise determination of the cause is essential for choosing the optimal treatment. Modern imaging investigations and a multidisciplinary approach are crucial for effective management of this pathology. **Keywords:** "mechanical jaundice", "cholestasis", "endoscopic retrograde cholangiopancreatography", "endoscopic ultrasound".

Резюме. МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА - АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Введение. Механическая желтуха - сложное состояние, обусловленное обструкцией желчевыводящих путей и нарушением оттока желчи. Имея многофакторную этиологию, она оказывает существенное влияние на здоровье пациента. **Цель исследования** - провести подробный анализ этиологии механической желтухи в корреляции с аспектами диагностики и лечения этой патологии. **Материалы и методы.** Был проведен синтез и критический анализ релевантной научной литературы, отобранной с помощью платформ PubMed, Google Scholar, Medscape и ResearchGate. **Результаты.** Этиологические аспекты можно разделить на две основные категории: внепеченочные и внутрипеченочные. Внепеченочные причины являются наиболее распространенными. Ведущей причиной считается холедохолитиаз - наличие желчных камней в общем желчном протоке. Для

их диагностики применяются различные методы визуализации. Ультразвуковое исследование доступно, неинвазивно и экономически выгодно. Компьютерная томография с холангиопанкреатографией обеспечивает высокую точность. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография служит неиррадиационной альтернативой. Эхоэндоскопия особенно полезна для обнаружения мелких камней. К другим внепеченочным причинам относятся атрезия желчных путей, киста холедоха, доброкачественные стриктуры желчных путей, гемобилия и паразитарная инвазия. Внутрипеченочные причины механической желтухи также разнообразны. Медикаментозные побочные эффекты могут вызывать как поражения печени, так и билиарную обструкцию. Острый алкогольный гепатит, инфильтративные заболевания, злокачественные новообразования, аутоиммунный гепатит, доброкачественный рецидивирующий холестаз и холестаз беременных - все эти внутрипеченочные патологии способны привести к механической желтухе. Кроме того, парентеральное питание, не обеспечивающее привычной стимуляции пищеварения, может спровоцировать печеночную дисфункцию. **Выводы.** Механическая желтуха - сложное заболевание с многофакторной этиологией. Точное определение причины является основополагающим фактором для выбора оптимального лечения. Современные методы визуализации и мультидисциплинарный подход играют ключевую роль в эффективном лечении этой патологии. **Ключевые слова:** механическая желтуха, холестаз, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреато-графия, эхоэндоскопия. **Introducere.** Icterul mecanic, caracterizat printr-un blocaj al arborelui biliar care împiedică fluxul bilei din ficat către intestine, reprezintă o provocare semnificativă pentru îngrijirea pacientului. Această afecțiune perturbă funcția hepatică normală, ducând la acumularea în sânge a substanțelor eliminate în mod normal prin bilă. Aceste substanțe acumulate, inclusiv sărurile biliare, au efecte toxice sistemice [1]. Pacienții cu icter mecanic se confruntă cu o multitudine de complicații, printre care deficiențe nutriționale, susceptibilitate crescută la infecții, insuficiență renală acută și funcție cardiovasculară compromisă. Mai mult, complicații precum coagulopatia, hipovolemia și endotoxemia pot apărea insidios și pot crește semnificativ atât ratele de mortalitate, cât și pe cele de morbiditate. Studiile au arătat că morbiditatea

postoperatorie la pacienții cu icter mecanic poate ajunge până la 20-30% [2].

Pentru a diagnostica icterul mecanic, identificat inițial prin simptome clinice, este necesară o investigație mai profundă a cauzei subiacente. Icterul mecanic reprezintă o manifestare a colestazei, care la rândul său poate fi clasificată ca intrahepatică sau extrahepatică. Colestaza se definește prin afectarea capacității ficatului de a produce bilă sau de a o elimina prin căile biliare. Această afecțiune se asociază frecvent cu modificări ale testelor biochimice hepatice. Odată cu identificarea acestor modificări anormale, pot fi efectuate investigații imagistice suplimentare pentru a determina natura, etiologia și nivelul obstrucției. Stabilirea precisă a acestor aspecte este esențială pentru clinicienii în alegerea strategiilor terapeutice optime.

Identificarea colestazei se bazează în principal pe analize biochimice hepatice anormale. Testele specifice includ creșterea nivelului fosfatazei alcaline, 5'-nucleotidazei și gamma-glutamil transferazei (GGT). De asemenea, bilirubina și timpul de protrombină (PT) pot prezenta modificări variabile. Totuși, este important de menționat că valorile crescute ale fosfatazei alcaline nu sunt complet specifice pentru colestază [3].

Creșterea fosfatazei alcaline nu este întotdeauna un indicator concludent pentru colestază. Nivelul acestei enzime se poate ridica ușor, de până la 3 ori limita superioară a normalului, într-o gamă largă de afecțiuni hepatice. Mai mult, valorile pot fi ușor crescute și din motive fiziologice la vârstnici, femeile gravide (izoenzima placentară) și adolescenți (datorită turnoverului osos rapid). De asemenea, gradul de creștere a fosfatazei alcaline nu oferă informații specifice privind cauza colestazei. Valorile crescute ale acestei enzime, fără hiperbilirubinemie sau transaminaze elevate, pot fi întâlnite în stadiile incipiente ale colestazei sau la pacienții cu afecțiuni infiltrative hepatice, precum infiltrarea tumorală sau granulomatoasă din sarcoidoză.

Identificarea colestazei prin testele biochimice hepatice este urmată de stabilirea localizării obstrucției, fie intrahepatică, fie extrahepatică. Colestaza extrahepatică poate fi determinată de obstrucția lumenului canalelor biliare, obliterarea acestora sau compresie extrinsecă. Cauzele intrahepatice includ afecțiuni ale parenchimului hepatic precum hepatita virală acută, ciroza biliară primitivă, leziuni hepatice medicamentoase și fibroza chistică. Diferențierea icterului indus de colestază intrahepatică de cel determinat de obstrucția

extrahepatică a căilor biliare poate fi uneori dificilă. Totuși, în aproximativ 90% din cazuri, identificarea corectă a obstrucției extrahepatice este posibilă prin evaluarea clinică detaliată, ce include anamneza, examenul fizic și testele de laborator [4]. Cu toate acestea, investigațiile imagistice joacă un rol crucial în determinarea etiologiei icterului obstructiv și stabilirea strategiilor terapeutice. **Scopul cercetării** constă în analiza detaliată a etiologiei icterului mecanic în corelație cu aspecte de diagnostic și tratament al acestei patologii.

Materiale și metode. Prezentul studiu se bazează pe o abordare observațională, prin sinteza și analiza critică a articolelor științifice relevante publicate pe platformele PubMed, Google Scholar, Medscape, ResearchGate. Am identificat informații relevante pentru etiologia, diagnosticul și tratamentul modern al icterului mecanic. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: "icter mecanic", "colestază", "colangiografie retrogradă endoscopică", "ecoendoscopie".

Rezultate obținute: Etiologia extrahepatică. Ultrasonografia transabdominală (UTA) reprezintă investigația imagistică de elecție în cazurile de coledocolitiază suspectată, adică prezența presupusă a calculilor biliari la nivelul canalului biliar principal (CBP). Această tehnică prezintă numeroase avantaje: este ușor accesibilă, nu implică costuri ridicate, este neinvazivă și sigură, deoarece nu utilizează radiații ionizante.

Calibrul normal al canalului biliar principal se consideră a fi de 5 mm în diametru. La pacienții cu vârsta peste 50 de ani, la această valoare se poate adăuga câte 1 mm pentru fiecare deceniu de viață în plus. Prin urmare, dilatarea CBP este o observație frecventă la persoanele vârstnice și la cei care au suferit o colecistectomie. UTA poate identifica un semn specific coledocolitiazii, denumit „semnul puștii cu două țevi”. CBP se situează superior venei porte. În timpul investigației, sonda ecografică este poziționată astfel încât vena portă să fie vizualizată pe axa longitudinală. Atunci când CBP este dilatăată, aceasta apare ca fiind largă și cu un diametru aproape identic venei porte. Această imagine de ansamblu a celor două structuri adiacente seamănă cu forma unei puști cu două țevi [5]. Vizualizarea directă a calculilor biliari nu este întotdeauna posibilă prin ecografie. Totuși, dilatarea CBP în contextul clinic specific sugerează indirect prezența acestora.

Ultrasonografia transabdominală (UTA) oferă o acuratețe ridicată în identificarea obstrucției extrahepatice și în diferențierea acesteia de dilatarea biliară intrahepatică [6]. Cu toate acestea, pentru a

determina cu exactitate nivelul și cauza obstrucției, investigații imagistice suplimentare sunt, de obicei, necesare. Acestea pot include ecoendoscopia (EUS), colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP), tomografia computerizată (CT) sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP). Dezavantajele UTA constau în dependența ridicată de experiența operatorului, sensibilitatea scăzută în detectarea calculilor biliari și calitatea deficitară a imaginilor pentru structurile retroperitoneale și la pacienții obezi [7].

În ultimul deceniu, colangiopancreatografia prin tomografie computerizată (CT-CP) a cunoscut o ascensiune semnificativă, fiind recunoscută ca o investigație imagistică extrem de precisă pentru detectarea coledocolitiazii și a altor afecțiuni ale tractului biliar. Studiile comparative au demonstrat o sensibilitate superioară a CT-CP (95,5%) comparativ cu tomografia computerizată fără contrast (60%) și ultrasonografia transabdominală (27,3%) în identificarea calculilor biliari din CBP [8]. Totuși, sensibilitatea CT-CP pare să fie ușor mai scăzută pentru calculii de colesterol decât pentru cei pigmentari. Acest aspect poate reprezenta o limitare în țările occidentale, unde calculii de colesterol sunt mai frecvenți [9].

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) reprezintă o modalitate imagistică neinvazivă valoroasă pentru evaluarea arborelui biliar. Acest avantaj semnificativ constă în faptul că investigația nu necesită administrarea de substanță de contrast sau expunerea la radiații ionizante. O meta-analiză amplă a concluzionat că MRCP are o sensibilitate generală de 95% în detectarea obstrucției biliare [10]. Specific pentru diagnosticul calculilor biliari, sensibilitatea și specificitatea MRCP sunt raportate să fie cuprinse între 92% și 93%, respectiv 97% și 98% [11]. Spre deosebire de colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), MRCP nu oferă posibilitatea intervenției terapeutice directe. De asemenea, această investigație nu este fezabilă la pacienții claustrofobi sau la cei cu corpuri străine/dispozitive metalice implantate.

În ceea ce privește coledocolitiază, ecoendoscopia (EUS) prezintă o sensibilitate comparabilă sau chiar superioară tehnicii MRCP, cu valori raportate de până la 93% [12]. Un avantaj semnificativ al EUS constă în capacitatea sa de a detecta cu acuratețe ridicată chiar și calculii biliari de dimensiuni mici din CBP. Totuși, utilizarea EUS necesită expertiză și training din partea operatorului, echipament specializat și sedare conștientă a

pacientului, crescând gradul de invazivitate al tehnicii [13].

Pentru evaluarea probabilității preoperatorii a calculilor din CBP au fost propuse diverse modele de predicție. Societatea Americană de Endoscopie Gastrointestinală (ASGE) a elaborat o schemă de diagnostic pentru pacienții cu coledocolitiază simptomatică, bazată pe prezența colangitei, valorile serice ale bilirubinei și dilatarea CBP observată la ultrasonografia transabdominală (UTA) [14]. Pe baza acestor factori, pacienții sunt clasificați în grupuri cu probabilitate scăzută, intermediară și ridicată de coledocolitiază. Pacienților cu probabilitate scăzută li se recomandă efectuarea colecistectomiei, deoarece costurile și riscurile investigațiilor preoperatorii suplimentare depășesc beneficiile. Pentru pacienții cu probabilitate ridicată se recomandă ERCP preoperator. În cazul pacienților cu probabilitate intermediară, se poate opta pentru colangiografie intraoperatorie/ecografie laparoscopică sau EUS/MRCP.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) poate eșua din diverse motive, inclusiv variații anatomice, infiltrație tumorală, calculi biliari impactați și stricturi/tortuozități ale canalelor biliare. În plus, ERCP nu poate fi efectuată la pacienții cu anastomoză biliară enterică Roux-en-Y și este contraindicată la gravide sau la cei cu multiple comorbidități [15]. Pentru pacienții cu multiple comorbidități, colangiografia percutanată transhepatică (CPT) reprezintă o investigație alternativă indicată. Această tehnică oferă avantajul unei rate ridicate de succes în cazurile cu canale biliare dilatate și permite o vizualizare excelentă a arborelui biliar proximal. Un beneficiu suplimentar al CPT îl constituie posibilitatea abordului terapeutic prin drenaj transhepatic, atunci când este necesar [16]. Totuși, este important de menționat și potențialul apariției unor complicații ale CPT, precum bacteriemia, septicemia, hemobilia și complicații hemoragice [17].

În ultimii ani, colangiografia și drenajul biliar eco-ghidat au cunoscut o evoluție semnificativă, demonstrând eficacitate crescută. Studiile clinice raportate evidențiază o rată de succes de 84% în seriile mici de pacienți, crescând la efectuarea procedurii pe un număr mai mare de persoane. Rata complicațiilor asociate este de aproximativ 16% [18]. Recent, drenajul biliar eco-ghidat a fost comparat cu drenajul percutanat transhepatic, obținându-se rate echivalente de succes clinic și supraviețuire în ambele grupuri [19]. În investigația suspiciunii de malignitate

pancreatobiliară, ultrasonografia transabdominală poate juca un rol de test de screening. Aceasta poate evidenția dilatarea căilor biliare intrahepatice și/sau extrahepatice, însă identificarea precisă a masele tumorale discrete este variabilă [20]. Prin urmare, investigații imagistice suplimentare sunt întotdeauna necesare pentru stabilirea diagnosticului definitiv. Tomografia computerizată (CT) și colangiopancreatografia prin tomografie computerizată (CT-CP), în special varianta CT spiralat, dețin o acuratețe ridicată în identificarea leziunilor de la nivelul capului pancreatic, a leziunilor ampulare extinse și a stenozelor CBP. Similar al cazului altor stricturi, o îngustare abruptă a CBP sugerează malignitate, în timp ce o reducere graduală în diametru orientează diagnosticul către o etiologie benignă [21].

Ecoendoscopia (EUS) își dovedește utilitatea în detectarea tumorilor localizate la nivelul hilului hepatic, de-a lungul canalelor biliare, în regiunea ampulară și la nivelul capului pancreatic [22]. Această investigație contribuie, de asemenea, la stadializarea afecțiunii prin identificarea invaziei vasculare, a diseminării tumorale locale și a metastazelor ganglionare limfatice, deși pentru identificarea metastazelor la distanță, atât limfatice, cât și hepatice, tomografia computerizată (CT) rămâne metoda de elecție [23]. Un avantaj diagnostic suplimentar al EUS constă în posibilitatea recoltării de probe prin puncție eco-ghidată cu ac fin din cadrul formațiunilor tumorale în timpul procedurii [24]. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) are rolul său în identificarea neoplasmelor biliare distale și sprijină diagnosticul prin permiterea recoltării de probe citologice prin periaj și biopsii ale leziunilor ampulare vizualizate direct. În cadrul aceleiași proceduri se poate realiza, dacă este necesar, și o sfincterotomie endoscopică, cu sau fără stentare sau ampulectomie [25].

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) prezintă o sensibilitate similară ERCP pentru detectarea colangiocarcinomului, oferind informații valoroase în diagnosticul acestei afecțiuni. Totuși, MRCP nu este o investigație la fel de eficientă în diagnosticarea tumorilor de la nivelul capului pancreatic. Limitările MRCP în acest context sunt generate de artefactele de mișcare, de prezența gazului intestinal și de rezoluția suboptimă comparativ cu tomografia computerizată spiralată (CT) [26]. CT rămâne metoda imagistică de elecție pentru evaluarea tumorilor pancreatice datorită rezoluției superioare [27].

Colestaza extrahepatică poate fi determinată și de alte patologii, precum atrezia biliară, o afecțiune întâlnită în prima lună de viață și care induce icter mecanic sever. În pofida intervenției chirurgicale, pacienții diagnosticați cu această afecțiune prezintă un prognostic nefavorabil, evoluând frecvent către fibroză hepatică și complicații ale hipertensiunii portale [28]. Chisturile coledociene reprezintă dilatații ale CBP. Triada clasică de simptome - durere abdominală, icter și masă abdominală - este întâlnită rar în această afecțiune. Diagnosticul se bazează în principal pe investigații imagistice, iar abordarea terapeutică de elecție constă în excizia chirurgicală a chistului [29].

Stricturile biliare benigne sunt, în general, consecința unor intervenții chirurgicale anterioare, a inflamației sau a calculilor biliari. Manifestările clinice frecvente includ bilioragia (bile leak) și abcesele, care pot apărea imediat după operație sau la câteva luni distanță [30]. Diagnosticul se stabilește, de obicei, prin colangiografie. Pentru a exclude suspiciunea de stricturi maligne, se recomandă efectuarea brushing-ului citologic în timpul colangiografiei. Hemobilia reprezintă o condiție caracterizată prin prezența sângelui în arborele biliar. Aceasta apare, de obicei, ca o complicație după o intervenție chirurgicală sau un traumatism abdominal, ca urmare a rupturii unui abces în căile biliare sau hemoragiei dintr-o tumoră hepatică. Manifestările clinice clasice formează o triadă specifică: durere biliară, icter mecanic și melena [31]. Deși colangiografia poate să nu evidențieze întotdeauna prezența sângelui, localizarea angiografică și embolizarea arterei lezate reprezintă adesea metodele terapeutice necesare pentru stoparea hemoragiei. Intervenția chirurgicală este necesară doar în cazuri rare [32].

În țările din sud-estul Asiei și Asia Centrală, infestarea parazitară a arborelui biliar reprezintă o problemă de sănătate publică frecvent întâlnită. Diagnosticul se bazează pe investigații imagistice precum colangiografia, corelate cu examinarea fecală pentru identificarea de ouă și paraziți. Tratamentul constă în utilizarea medicamentelor antihelmintice standard, iar în anumite cazuri poate fi necesară și explorarea chirurgicală a canalelor biliare [33].

Etiologia intrahepatică. Una dintre cele mai frecvente etiologii o reprezintă reacțiile adverse medicamentoase, responsabile pentru apariția icterului la 2% până la 5% dintre pacienții internați [34]. Manifestările clinice pot include atât icter, cât și transaminaze serice crescute, însoțite uneori de febră,

erupție cutanată, eozinofilie și artralгии. Numeroase medicamente pot induce disfuncție hepatobiliară, printre cele mai comune clasându-se clotrimazolul, tetraciclina, eritromicina, fenitoina și clorpromazina. Stabilirea diagnosticului se bazează pe o anamneză medicamentoasă detaliată și pe întreruperea, în trepte, a administrării medicamentelor cu potențial hepatotoxic identificate [35].

Pe lângă reacțiile adverse medicamentoase, o serie largă de afecțiuni intrahepatice pot determina apariția colestazei. Hepatita alcoolică acută se însoțește frecvent de o componentă colestatică. Pentru diagnosticul acestei afecțiuni, clinicienii se bazează pe anamneza consumului de alcool și pe examinarea fizică, care poate evidenția hepatomegalie și sensibilitate abdominală [36]. În cazurile de hepatită virală acută, colestaza severă este o manifestare rară [37]. Bolile infiltrative, afecțiunile maligne și hepatita autoimună necesită, de obicei, biopsia hepatică pentru stabilirea diagnosticului diferențial. Pentru confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună sunt necesari markeri serici specifici și particularități histologice identificate în cadrul biopsiei hepatice. Colestaza hepatică recurentă benignă se caracterizează prin episoade recurente de prurit, disfuncție hepatică cu pattern colestatic și icter [38]. Examenul histologic al biopsiei hepatice nu identifică anomalii ale ductelor biliare, inflamație sau fibroză, iar factori declanșatori precum infecția sau administrarea anumitor medicamente sunt absenți. Colestaza sarcinii apare, de obicei, în trimestrul al treilea și se remite spontan postpartum [39]. Nutriția parenterală totală se poate complica prin apariția colestazei. Stimulul principal pentru fluxul biliar este reprezentat de alimentația orală. În absența acesteia, staza veziculară și disfuncția fluxului biliar devin manifestări frecvente. Ajustarea formulei nutritive prin reducerea conținutului lipidic și/sau administrarea ciclică a nutriției parenterale totale pe o durată de 10-12 ore pe zi contribuie la ameliorarea sau normalizarea valorilor enzimelor hepatice [40]. Colangita sclerozantă primară reprezintă o hepatopatie cronică specifică prin evoluția sa colestatică. Aceasta se caracterizează prin inflamație, fibroză și distrucția progresivă a căilor biliare intrahepatice și extrahepatice [41]. Manifestările clinice ale bolii sunt variabile, iar prognosticul este în general rezervat, cu evoluție către stadiul de ciroză hepatică și insuficiență hepatică terminală. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) poate fi utilizată pentru stabilirea diagnosticului acestei afecțiuni. În prezent, nu există un tratament curativ disponibil; transplantul hepatic

reprezintă opțiunea terapeutică principală pentru prelungirea supraviețuirii [42].

Discuții. Icterul mecanic, caracterizat prin obstrucția arborelui biliar și perturbarea fluxului biliar, reprezintă o provocare semnificativă în sfera medicală. Această afecțiune are o etiologie complexă și necesită o abordare diagnostică și terapeutică multidisciplinară. Cauza principală a icterului mecanic o constituie obstrucția extrahepatică, adesea determinată de coledocolitiază (prezența calculilor biliari în canalul biliar principal). Investigarea imagistică joacă un rol crucial în identificarea calculilor biliari. Ultrasonografia transabdominală (UTA) este o metodă de elecție datorită accesibilității, costului redus și caracterului non-invaziv. Tomografia computerizată cu colangiopancreatografie (CT-CP) oferă o precizie diagnostică semnificativă, fiind utilă în cazurile cu suspiciune de calculi biliari mici sau biliari pigmentari. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) este o alternativă valoroasă non-iradiantă, recomandată în special pacienților cu contraindicații pentru CT. Ecoendoscopia (EUS) are o sensibilitate similară cu MRCP și este utilă în detectarea calculilor biliari de dimensiuni mici.

Pe lângă coledocolitiază, alte cauze de obstrucție biliară extrahepatică includ atrezia biliară, chisturile coledociene, stricturile biliare benigne, hemobilia și infestarea parazitară a arborelui biliar. Diagnosticul se bazează pe o anamneză detaliată, examinare fizică și investigații imagistice specifice fiecărei afecțiuni. Icterul mecanic poate fi cauzat și de obstrucția biliară intrahepatică, având ca etiologie diverse afecțiuni. Reacțiile adverse medicamentoase pot induce hepatotoxicitate și colestază. Diagnosticul se bazează pe anamneza medicamentoasă detaliată și corelarea cu manifestările clinice și analizele de laborator.

O serie de afecțiuni intrahepatice pot provoca colestază intrahepatică. Hepatita alcoolică acută, bolile infiltrative, afecțiunile maligne, hepatita autoimună, colestaza hepatică recurentă benignă și colestaza sarcinii sunt exemple semnificative. Diagnosticul diferențial se realizează prin corelarea datelor clinice, imagistice și histopatologice. Nutriția parenterală totală, lipsită de stimulul alimentar, poate duce la stază biliară și disfuncție hepatică. Ajustarea formulei nutritive sau administrarea ciclică a nutriției parenterale pot ameliora simptomele.

Colangita sclerozantă primară, o hepatopatie cronică colestatică, se caracterizează prin inflamația și distrucția progresivă a căilor biliare. Diagnosticul se

realizează prin ERCP și biopsie hepatică. Transplantul hepatic este opțiunea terapeutică principală în stadiile avansate. Diagnosticul precis al etiologiei icterului mecanic este esențial pentru selectarea strategiilor terapeutice optime. Investigațiile imagistice moderne, precum CT-CP, MRCP și EUS, oferă o precizie diagnostică semnificativă. Abordarea terapeutică variază în funcție de etiologia specifică și poate include metode chirurgicale, endoscopice, farmacologice sau modificarea stilului de viață. Monitorizarea periodică a pacienților cu icter mecanic este esențială pentru identificarea precoce a complicațiilor și optimizarea rezultatelor terapeutice.

Concluzii. Icterul mecanic este o afecțiune complexă cu o etiologie diversă și un impact semnificativ asupra stării de sănătate a pacientului. Diagnosticul precis al cauzei este esențial pentru selectarea strategiilor terapeutice optime. Nu există o singură tehnică imagistică sau endoscopică superioară pentru identificarea cauzei și nivelului obstrucției în cazurile de icter obstructiv. Tehnicile imagistice și procedurile endoscopice sunt utilizate complementar sau selectate în funcție de resursele disponibile, expertiza endoscopiștilor, raportul cost-eficiență și contraindicațiile specifice pacientului. În numeroase cazuri de colestază intrahepatică, anamneza detaliată, biopsia hepatică și identificarea markerilor serici relevanți pot contribui semnificativ la stabilirea diagnosticului.

Bibliografie:

1. Binah O, Rubinstein I, Bomzon A, Better OS. Effects of bile acids on ventricular uscle contraction and electrophysiological properties: studies in rat papillary muscle and isolated ventricular myocytes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987;335:160e5.
2. Shrikhande SV, Barreto G, Shukla PJ. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the impact of a standardized technique of pancreaticojejunostomy. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:87e91.
3. ONOFRIO, Fernanda Q.; HIRSCHFIELD, Gideon M. The pathophysiology of cholestasis and its relevance to clinical practice. *Clinical liver disease*, 2020, 15.3: 110-114.
4. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, et al: Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB (Oxford)* 8:409-425, 2006.
5. Weill F, Eisencher A, Zeltner F. (1978) Ultrasonic study of the normal and dilated biliary tree. *The "shotgun" sign. Radiology*; 127(1):221-224.
6. GAMERADDIN, Moawia, et al. Sonographic evaluation of obstructive jaundice. *Open Journal of Medical Imaging*, 2015, 5.1: 24-29.
7. FADAHUNSI, Olufunke O., et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography in adults with obstructive jaundice. *Journal of Ultrasonography*, 2020, 20.81: 100-105.
8. Cabada Giadás T, Sarría Octavio de Toledo L, Martínez-Berganza Asensio MT, et al: Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis. *Abdom Imaging* 27:61-70, 2002.
9. Lee JK, Kim TK, Byun JH, et al: Diagnosis of intrahepatic and common duct stones: combined unenhanced and contrast-enhanced helical CT in 1090 patients. *Abdom Imaging* 31:425-432, 2006.
10. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al: Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 139:547-557, 2003
11. Boraschi P, Neri E, Braccini G, et al: Choledocolithiasis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. Three-year experience. *Magn Reson Imaging* 17:1245-1253, 1999.
12. Kohut M, Nowakowska-Duława E, Marek T, et al: Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Endoscopy* 34:299-303, 2002.
13. Dietrich, C.F.; Lorentzen, T.; Appelbaum, L.; Buscarini, E.; Cantisani, V.; Correas, J.M.; Cui, X.W.; D'Onofrio, M.; Gilja, O.H.; Hocke, M.; et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III—Abdominal Treatment Procedures (Long Version). *Ultraschall Med—Eur. J. Ultrasound* 2016, 37, E1–E32.
14. Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, et al: The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 74:731-744, 2011.
15. Lopes TL, Wilcox CM. Endoscopic retrograde Cholangiopancreatography in patients with roux-en-Y anatomy. *Gastroenterol Clin N Am.* 2010;39:99–107.
16. Vandenabeele LAM, Dhondt E, Geboes KP, Defreyne L. Percutaneous stenting in malignant biliary obstruction caused by metastatic disease: clinical outcome and prediction of survival according to tumor type and further therapeutic options. *Acta Gastroenterol Belg* (2017) 80:249–55.
17. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejpal DV, Trindade AJ. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an

- inpatient national cohort. *JAMA Oncol* (2016) 2:112–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3670.
18. Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B, et al: Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy* 41:532-538, 2009.
 19. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, et al: A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 60:557-565, 2015.
 20. Khopde PA, Kelkar A, Joshi P, Bandgar A, Mahajan M. Pancreatico-biliary pathologies: correlation of USG and MRCP. *Int Surg J* 2019;6:2373-8.
 21. Kim, Myeong-Jin MD, PhD*†; Choi, Jin-Young MD*; Chung, Yong Eun MD*. Evaluation of Biliary Malignancies Using Multidetector-Row Computed Tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography* 34(4):p 496-505, July 2010. | DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181d34532.
 22. Leung Ki E-L, Napoleon B. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a change in paradigm? *World J Gastrointest Endosc* 2019;11:345–53.
 23. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, Papachristou GI. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP*. 2013 Sep 10;14(5):484-97. doi: 10.6092/1590-8577/1512. PMID: 24018593; PMCID: PMC4407641.
 24. Yoshinaga, S., Suzuki, H., Oda, I., & Saito, Y. (2011). Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of solid pancreatic masses. In *Digestive Endoscopy (Vol. 23, Issue SUPPL. 1, pp. 29–33)*. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01112.x>.
 25. Baron TH, Kozarek R, Carr-Locke DL. ERCP - 3rd Edition. 3rd ed. Elsevier; 2018. 568 p.
 26. Irom, Dr. P., Shetty, Dr. P., & Aggarwal, Dr. A. (2022). Diagnostic utility of MRCP in obstructive jaundice and comparison with CT & ultrasonography. *International Journal of Radiology and Diagnostic Imaging*,5(3),01–06.
 27. Joshi A, Rajpal K, Kakadiya K, Bansal A. Role of CT and MRCP in evaluation of biliary tract obstruction. *Curr Radiol Rep* 2014;2:72.].
 28. LAKSHMINARAYANAN, Bhanumathi; DAVENPORT, Mark. Biliary atresia: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 2016, 73: 1-9.
 29. SOARES, Kevin C., et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014, 219.6: 1167-1180.
 30. FERDOHLEB, A. Particularitățile tratamentului chirurgical în 203 cazuri de stricturi biliare benigne: studiu descriptiv, bidirecțional, de cohortă. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, vol.13, 3, pp. 41-52. ISSN 2345-1467.
 31. BERRY, Rani, et al. Hemobilia: etiology, diagnosis, and treatment. *Liver research*, 2018, 2.4: 200-20.
 32. DEVAKUMAR MURUGESAN, Satish, et al. Massive hemobilia: a diagnostic and therapeutic challenge. *World journal of surgery*, 2014, 38: 1755-1762.
 33. ROIG, Guido Villa-Gómez, et al. Spectrum of biliary parasites affecting the biliary tree (*Fasciola hepatica*, *Echinococcus granulosus*, and *Ascaris lumbricoides*). *Endoscopy*, 2018, 50.08: E224-E226.
 34. Farrell GC: Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 12:S242-250, 1997.
 35. PAULI-MAGNUS, Christiane; MEIER, Peter J.; STIEGER, Bruno. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in liver disease*. © Thieme Medical Publishers, 2010. p. 147-159.
 36. CHAYANUPATKUL, Maneerat; LIANGPUNSAKUL, Suthat. Alcoholic hepatitis: a comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014, 20.20: 6279.
 37. KWONG, Stanley, et al. Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. *Seminars in Diagnostic Pathology*. WB Saunders, 2019. p. 404-414.
 38. FOLVIK, Geir; HILDE, Olset; HELGE, Gilja Odd. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. In: *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2012, 47.4: 482-488.
 39. WILLIAMSON, Catherine; GEENES, Victoria. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2014, 124.1: 120-133.
 40. LAURITI, Giuseppe, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 2014, 38.1: 70-85.

41. KARLSEN, Tom H., et al. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *Journal of hepatology*, 2017, 67.6: 1298-1323.
42. CHAPMAN, Roger, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2010, 51.2: 660-678.

Numele, prenumele: *Cotonet Ion*

Poziția, instituția: medic rezident chirurg, cercetător științific stagiar, doctorand, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Chirurgie Nr.2. Laboratorul de cercetări științifice "Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv". tel.: 068232807, e-mail: *cotonet.ion@gmail.com*

CZU: 617.735-002-02:616.379-008.64

ADIPOCITOKINELE: MEDIATORII VOALAȚI ÎN PATOGENEZA RETINOPATIEI DIABETICE

PAVLOVSCHI Ecaterina, DARII Felicia, ,
TAGADIUC Olga

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

Rezumat. Introducere: Retinopatia diabetică (RD) este una dintre principalele cauze de orbire la nivel global, fiind o complicație pivotală a diabetului. Esențială pentru înțelegerea și gestionarea RD este elucidarea factorilor care contribuie la evoluția sa, inclusiv identificarea impactului adipocitokinelor.

Materiale și metode: A fost realizat un reviu al literaturii, axat pe interrelația dintre adipocitokine și RD. Au fost consultate publicațiile din perioada 01.01.2000-20.03.2024, în bazele de date PubMed, ScienceDirect, Google Academic, Web of Science și Elsevier. Din numărul total de 100 articole, au fost selectate 40 articole relevante pentru analiza modului în care aceste molecule modulează inflamația, stresul oxidativ și disfuncția endotelială la pacienții cu RD.

Rezultate: Studiile evidențiază un rol semnificativ al adipocitokinelor în patogeneza RD, corelând direct nivelurile acestora cu inflamația, stresul oxidativ și disfuncția endotelială. Adiponectina, leptina și chemerina sunt printre adipokinele studiate și asociate în timp cu evoluția RD, sugerând utilitatea acestor biomarkeri în evaluarea și monitorizarea RD.

Concluzii: Adipocitokinele reprezintă factori cheie în dezvoltarea și progresarea RD, oferind noi ținte terapeutice. Înțelegerea mecanismelor prin care induc

modificări la nivelul retinei, deschide calea către abordări terapeutice noi și personalizate. Cercetările ulterioare ar necesita o exploarare detaliată a efectelor adipocitokinelor la nivel de retină în normă și patologie. **Cuvinte cheie:** retinopatie diabetică, adipocitokine, stres oxidativ, inflamație, disfuncție endotelială.

Abstract. Introduction: Diabetic retinopathy (DR) stands as one of the leading causes of blindness worldwide, being a pivotal complication of diabetes. Essential for the understanding and management of DR is the elucidation of factors contributing to its progression, including the impact of adipocytokines. **Materials and Methods:** A literature review was conducted, focused on the interrelationship between adipocytokines and diabetic retinopathy (DR). Publications from the period January 1, 2012, to March 20, 2024, were consulted in databases such as PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Science, and Elsevier. Out of a total of 100 articles, 40 relevant articles were selected for analysis on how these molecules modulate inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with DR. **Results:** Studies highlight a significant role of adipocytokines in the pathogenesis of DR, directly correlating their levels with inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Adiponectin, leptin, and chemerin are among the adipokines studied and associated over time with the progression of DR, suggesting that changes in the levels of these biomarkers could be used for the assessment and monitoring of DR. **Conclusions:** Adipocytokines are key factors in the development and progression of DR, offering new therapeutic targets. Understanding the mechanisms by which they induce changes in the retina paves the way for new and personalized therapeutic approaches. Further research would require detailed exploration of the effects of adipocytokines on the retina in both normal and pathological states. **Keywords:** diabetic retinopathy, adipocytokines, oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction.

Резюме. Введение: Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из основных причин слепоты во всем мире и главным осложнением диабета. Ключевым для понимания ДР является выяснение факторов, способствующих ее развитию, включая влияние адипоцитокинов. **Материалы и методы:** Был проведен обзор литературы, сосредоточенный на взаимосвязи между адипоцитокинами и диабетической ретинопатией (ДР). Были проконсультированы публикации за период с

01.01.2012 по 20.03.2024 в базах данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Science и Elsevier. Из общего числа 100 статей были отобраны 40 релевантных статей для анализа того, как эти молекулы модулируют воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ДР. **Результаты:** Исследования подчеркивают значительную роль адипоцитокинов в патогенезе ДР, напрямую связывая их уровни с воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Адипонектин, лептин и хемерин являются среди изученных адипокинов и ассоциируются со временем с прогрессированием ДР, что предполагает, что изменения уровней этих биомаркеров могут быть использованы для оценки и мониторинга ДР. **Заключения:** Адипоцитокины являются ключевыми факторами в развитии и прогрессировании ДР, предлагая новые терапевтические цели. Понимание механизмов, по которым они вызывают изменения в сетчатке, открывает путь к новым и персонализированным терапевтическим подходам. Дальнейшие исследования потребуют детального изучения эффектов адипоцитокинов на сетчатку в норме и патологии. **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, адипоцитокины, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальная дисфункция. **Introducere.** Retinopatia diabetică (RD), o complicație critică a diabetului zaharat (DZ), este o cauză primară a orbirii la nivel mondial la adulții cu vârsta cuprinsă între 20-74 de ani, afectând milioane de persoane și împovărând semnificativ sistemele de sănătate [1]. Prevalența RD printre pacienții cu diabet a fost recent estimată la 34.6%. [2]. Pe măsură ce incidența globală a diabetului crește, așteptându-se o amplificare estimativă a populației cu DZ de la 463 mln în 2019 la 700 mln în 2045, înțelegerea căilor și factorilor care contribuie la dezvoltarea RD este imperativă [3].

Tradițional, țesutul adipos a fost și încă este considerat un organ de depozitare al energiei pe termen lung, dar cercetările recente conturează rolul său pivotal în cadrul metabolismului [4]. Per general, țesutul adipos este considerat a fi un organ endocrin ce secretă o diversitate de substanțe, colectiv denumite adipocitokine [5]. Adipocitokinele, precum adiponectina, leptina, chemerina, apelina, rezistina, omentina-1, visfatina, vaspina etc., s-au evidențiat în timp ca potențiali jucători cheie în reglarea metabolică, sugerând implicarea lor în dezvoltarea diverselor complicații legate de diabet [4]. S-a

demonstrat că acești mediatori biologic activi contribuie esențial la dezvoltarea rezistenței la insulină (RI) și DZ de tip 2. În contextul diabetului, un dezechilibru în nivelurile de adipocitokine subliniază importanța înțelegerii comportamentului acestora la persoanele diabetice [6].

Țesutul adipos are o contribuție importantă la procesele inflamatorii în obezitate și diabet de tip 2 nu numai datorită citokinelor produse de adipocite în sine. Însă, funcționarea anormală a adipocitelor poate avea un rol semnificativ în dezvoltarea unei stări proinflamatorii cronice de grad scăzut, asociată obezității. Hipertrofia adipocitelor, de exemplu, poate determina un dezechilibru între adipokinele pro- și antiinflamatorii, observându-se o corelație pozitivă între mărimea adipocitelor și secreția de IL-6, IL-8, proteina chemoattractantă pentru monocite-1 și factorul stimulator al coloniilor de granulocite [7]. Dovezi emergente sugerează că adipocitokinele pot influența direct patogeneza RD prin mecanisme precum disfuncția endotelială (DE), stresul oxidativ (SO) și căi inflamatorii specifice, studii individuale demonstrând nivele elevate de adipocitokine individuale la pacienții cu RD [4]. Prin urmare, implicarea adipocitokinelor în acest proces reflectă o interacțiune complexă între sistemele metabolice, inflamatorii și vasculare. Adicional, receptorii adipocitokinelor au fost identificați la nivel de retină, corp vitros, coroid, iris, corp ciliar și cornee [8], [9]. Înțelegerea rolului adipocitokinelor în RD ar deschide noi căi de cercetare și ar oferi potențiale ținte terapeutice, oferind speranța unei gestionări mai eficiente sau chiar prevenirea complicațiilor debilitante. **Scopul cercetării.** Acest studiu își propune să elucideze relațiile complexe între adipocitokine și retinopatia diabetică, contribuind la o înțelegere mai profundă a patogenezei bolii, prin analiza mecanismelor potențiale de acțiune, implicațiile pentru progresia bolii și perspectivele pentru noi paradigme de tratament.

Materiale și metode. O analiză detaliată și vastă a literaturii de specialitate a fost realizată, implicând consultarea sistematică a bazelor de date academice recunoscute, precum PubMed, Web of Science, Elsevier și ScienceDirect. Au fost meticolos selectate și examinate 40 de studii relevante, publicate în decursul ultimelor două decenii, care abordează interrelația dintre adipocitokine și retinopatia diabetică.

Rezultate. Se consideră, că țesutul adipos funcționează ca un organ endocrin, eliberând o varietate de substanțe bioactive, cunoscute sub

denumirea colectivă de adipocitokine (ex. adiponectina, leptina, apelina, chemerina, omentina-1 etc.) [5]. Prezența și activitatea acestor adipocitokine este considerată a fi intrinsec asociată cu inițierea și evoluția RD, studiile privind acest aspect oferind rezultate duale.

Spre exemplu, adiponectina (APN), considerată un produs aproape exclusiv al adipocitelor mature, reprezintă un model tipic pentru adipocitokinele antiinflamatorii, a căror nivele scad în cazul obezității și sunt invers corelate cu rezistența la insulină, intoleranța la glucoză, dislipidemia și ateroscleroza. Influența adipokinelor circulante nu este determinată exclusiv de nivelurile acestora din plasma, ci este dirijată și de expresia variată a receptorilor de adipokine pe organele țintă. Spre exemplu AdipoR1 se găsește preponderent în ficat, mușchi scheletic, macrofage și hipotalamus, pe când AdipoR2 este predominant în ficat, țesutul adipos alb și sistemul vascular. Distribuția diferențiată în cadrul țesuturilor și căile de semnalizare specifice pentru AdipoR1 și AdipoR2 contribuie esențial la diversitatea efectelor biologice ale adiponectinei, printre care se enumeră și medierea metabolismului acizilor grași și homeostazia energetică [9]. Un studiu al lui *Lin și colab. săi* (2013) a demonstrat că APN, AdipoR1 și AdipoR2 sunt prezente în retina umană și cea a șoarecelui și că nivelurile retiniene ale APN și AdipoR1 sunt elevate la șoarecii cu DZ de tip 1, sugerând că axa APN-AdipoR1 poate fi activată în retina diabetică. Însă studiul a concluzionat și faptul că AdipoR2 pare să joace un rol minor în acest proces patologic [10]. Literatura de specialitate oferă date ce confirmă faptul elevării semnificative a adiponectinei la pacienții cu RD, însă interrelația dintre alte adipocitokine și progresia RD, cât și mecanismele prin care acestea induc anumite modificări reprezentative patologiei, rămân încă neelucidate și necesită a fi studiate minuțios [11].

Studiind diverse articole disponibile, ce descriu activitatea adipocitokinelor în diverse patologii, se poate ajunge la o concluzie preliminară privind faptul că acestea pot exercita influențe semnificative asupra retinei prin diverse mecanisme, reflectând rolul acestora în căile metabolice, inflamatorii și angiogenice. În timp, se remarcă câteva explicații plauzibile asupra modului în care adipocitokinele funcționează la nivelul retinei, în special în contextul RD. Inflamația este considerată de mai mulți ani un factor cheie în progresia RD [12]. Din perspectiva adipocitokinelor, existența studiilor

confirmă că acestea pot iniția și exacerba procesele inflamatorii în țesutul retinian.

Leptina, un factor activ peptidic secretat în mod specific de către țesutul adipos, este implicată într-o multitudine de procese importante precum cea de reglare în creșterea și dezvoltarea umană, funcția imunitară, răspunsurile inflamatorii celulare, angiogeneza, agregarea plachetară, proliferarea celulelor epiteliale și migrația [4]. Unele studii au demonstrat că nivelurile de leptină din ser și umoarea apoasă la pacienții cu RD au fost semnificativ elevate în comparație cu cele ale grupului de control [13,14]. Cercetările ulterioare realizate de *Malik et al.* (2018), afirmă contrariul demonstrând că nivelurile de leptină din ser ale pacienților cu RD au fost mai scăzute decât cele ale grupului de control, ce relevă controverse în aprecierea nivelurilor și rolului patogenetic al leptinei în RD [15] [16].

Chemierina, o altă adipocitokină, cunoscută și sub numele de proteina de răspuns la receptorul acidului retinoic-2, a fost identificată de *Bozaoglu și echipa sa*, în 2007, ca un factor adipos semnificativ, cu expresie ridicată în adipocite, fiind direct legată cu obezitatea și sindromul metabolic [17]. Această moleculă este esențială în procesele inflamatorii, având o contribuție notabilă în mediul inflamator asociat cu afecțiuni precum RD la etapa proliferativă (RDP), unde nivelurile de chemierină sunt considerabil crescute [18].

În 2003, *Yang et al.* au izolat pentru prima dată din țesutul adipos omental visceral o altă adipocitokină – omentina 1, demonstrând faptul că aceasta poate îmbunătăți sensibilitatea la insulină, fiind asociată cu obezitatea și complicațiile legate de aceasta (RI și DZ) [19]. Există două tipuri de omentine: 1 și 2, dintre acestea, omentina-1 fiind forma principală care circulă în plasma umană. Studiile demonstrează o diminuare a nivelurilor de omentină-1 la persoanele cu DZ de tip 2, sindrom metabolic și obezitate [20].

Un alt studiu efectuat de către *Kazama și colab.* (2012) afirmă că omentina 1 inhibă răspunsul inflamator indus de factorul de necroză tumorală α (TNF α) în celulele endoteliale umane și celulele musculare netede ale sistemului vascular, citokinele inflamatorii, cum ar fi IL-6 și proteina C-reactivă fiind invers asociate cu nivelurile de omentină-1 din ser [21]. Este cert că inflamația contribuie la dezvoltarea RD, iar omentina-1 poate juca un rol inhibitor în căile inflamatorii în RD. Implicarea anumitor adipocitokine, cum ar fi rezistina, apelina etc. în modularea RI sunt intens discutate, RI fiind o condiție

comună în diabet care exacerbează hiperglicemia și efectele sale dăunătoare asupra celulelor retiniene.

Rezistina, un polipeptid bogat în cisteină codat de gena RETN, joacă un rol important în numeroase procese, inclusiv în metabolismul lipidic, inflamație și rezistența la insulină. La persoanele cu DZ de tip 2 și la cele obeze, nivelurile de rezistină au corelat pozitiv cu RI în cazurile cu hiperrezistinemie [22]. Apelina, un hormon peptidic endogen, a primit în ultimul deceniu o atenție semnificativă din partea cercetătorilor ce studiază RI. Deși o serie de cercetări demonstrează niveluri elevate de apelină în cazurile de obezitate și diabet, datorită efectelor sale benefice, aprecierea impactului compusului este mai complexă [23,24]. În unele cercetări recente se atestă niveluri plasmatiche paradoxal diminuate de apelină la pacienții recent diagnosticați cu DZ tip 2, ceea ce ar putea contribui la rezistența la insulină asociată [25, 26].

Deși este dificil să explicăm aceste constatări divergente, datele sugerează că nivelurile reale de apelină în stările de RI pot varia sugerând posibilitatea unor căi regulatorii alternative pentru producția de apelină în contextul rezistenței la insulină și subliniind existența unui răspuns individual la perturbările metabolice. Alarina este o adipocitokină din familia peptidelor galanine, identificată primar în celule ganglionare și apoi în jurul vaselor oculare, fiind asociate cu reglarea fluxului sanguin ocular. A fost observată prezența sa în diverse structuri oculare, cum ar fi corneea și vasele retiniene [27]. Studiile pe animale sugerează că alarina influențează consumul alimentar, creșterea în greutate și absorbția glucozei stimulată de insulină. De asemenea, cercetările *in vivo* au demonstrat faptul că alarina poate fi secretată în urma expunerii la factori de stres metabolic, incluzând obezitatea centrală, RI, dislipidemiile, hiperglicemia și hipertensiunea (HTA) [28].

Pe de altă parte, adiposina, un membru al familiei proteazelor serinice și prima adipocitokină descoperită, joacă un rol în metabolismul glucozei și în sistemul imun al complementului. A fost demonstrat că compusul influențează secreția de insulină și ajută la reglarea nivelurilor de glucoză din sânge, observându-se scăderi ale glicemiei și creșteri ale insulinei la șobolanii tratați cu adiposină [29]. Un studiu pilot efectuat de către *Gül și colab.* în 2022, a demonstrat atât în plasma, cât și în umoarea apoasă, niveluri de alarină și adiposină semnificativ mai mari la pacienții cu RD decât în grupul de control, sugerând că acestea joacă un rol important în patogeneza acestei patologii [30].

Chiar dacă în acest studiu nivelurile de alarină și adiposină au fost elevate, ele nu au atins un prag eficace în prevenirea evoluției RD, ceea ce necesită o analiză mai detaliată a receptorilor specifici alarinei și adiposinei și a modului în care acestea acționează. Însă ca și în cazul apelinei, există mai multe rezultate contradictorii în literatură referitoare la nivelurile de adiposină la pacienții obezi și DZ tip 2. S-a raportat că, ca urmare a creșterilor persistente ale glucozei, în special la pacienții cu DZ de tip 2, compensarea în țesutul adipos este afectată și nivelurile de adiposină ar putea scădea. În plus mai mulți factori se consideră potențiali mediatori, cum ar fi durata diabetului, diferențele rasiale, criteriile de selecție ale pacienților și metoda de determinare [31].

Prin urmare, modulând RI, aceste adipocitokine contribuie la disfuncția metabolică care stă la baza RD. Se consideră că căile disfuncției endoteliale joacă un rol de bază în patogeneza RD [32]. Endoteliul vaselor de sânge retiniene poate fi afectat direct de către adipocitokine. De exemplu, se știe că APN îmbunătățește funcția endotelială, în timp ce alte adipocitokine pot contribui la exacerbarea DE, un semn distinctiv al RD. Disfuncția menționată poate duce la creșterea permeabilității vasculare, leucostază și flux sanguin deficitar, toate acestea putând contribui la deteriorarea stării retinei. Datorită capacității sale de a suprima angiogeneza vaselor de sânge prin inhibarea factorilor de creștere celulară, de a reduce apoptoza celulelor endoteliale și de a întârzia dezvoltarea patologică a RD, APN este strâns legată de progresarea acesteea, precum a fost menționat și mai sus [33].

Adipocitokinele, cum ar fi leptina, pot promova și au capacitatea să crească permeabilitatea vasculară la nivelul retinei. În contextul RD, acest aspect poate explica dezvoltarea de vase de sânge anormale, fragile și scurgerea de lichid la nivel de retină, contribuind la dezvoltarea edemului macular și pierderea vederii. Leptina, fiind un factor angiogenic, se consideră a fi un contribuabil direct la complicațiile fibrovasculare ale RD prin efectele sale proangiogenice la nivel ocular. Diverse studii au identificat leptina în umoarea vitrosă a ochiului uman, iar nivelurile acesteia în vitros au corespuns cu cele serice, ceea ce ne sugerează că, în parte, leptina din vitros provine din circulația generală. La pacienții cu retinopatie proliferativă sau cu detașare de retină, elevarea nivelului de leptină în vitros față de ser este mai accentuată, evidențiindu-se un acces mai mare al proteinelor din ser la cavitatea vitreană în aceste condiții, ca urmare a creșterii permeabilității barierelor

dintre sânge și ochi. Rămâne neclar modul în care leptina ajunge în interiorul ochiului, fie printr-un proces pasiv, fie prin unul activ și permisiv, sau alternativ, ar putea fi de asemenea produsă local în ochi ca o manifestare a maladiei retiniene, fiind necesare studii exhaustive [13].

S-a menționat că RD este asociată cu angiogeneza. S-a demonstrat că migrația celulelor endoteliale și angiogeneza indusă de VEGF sunt semnificativ reduse de omentina-1. Omentina-1 poate servi ca un factor de protecție important împotriva dezvoltării RD, acționând ca un mediator antiangiogenic, însă studiile demonstrează precum menționasem anterior, că nivelul acesteia este diminuat în DZ [34]. Unele adipocitokine pot influența supraviețuirea și apoptoza în cadrul celulelor retiniene. De exemplu, APN este considerată în general că are efecte protectoare, cum ar fi acțiuni anti-apoptotice și anti-inflamatorii, care pot fi benefice în contracararea efectelor dăunătoare ale diabetului asupra retinei. De asemenea joacă un rol important în anti-aterogeneză și sensibilizarea la insulină. Spre deosebire de alte adipokine, concentrațiile de adiponectină sunt mai scăzute în cazul rezistenței la insulină și al DZ de tip 2 [35].

Dar și în cadrul cercetărilor privind rolul patogenetic al adiponectinei sunt studii cu rezultate contradictorii. Studiul lui *Fan și colab.* (2014), demonstrează la pacienții cu RD un nivel de adiponectină semnificativ crescut, ce corelează și cu RD, ceea ce ar presupune existența unui mecanism de compensare local [11]. Un alt studiu al lui *Kato et al.* (2008) oferă aceleași rezultate [36]. Însă studiul lui *Yilmaz et al.* (2004) demonstrează concentrații plasmatice de adiponectină la pacienții cu RD proliferativă și RD non-proliferativă semnificativ mai scăzute decât cele la pacienții fără RD [37].

Pare dificil să se prezică cu certitudine dacă concentrațiile crescute sau diminuate de adiponectină precedă retinopatia sau invers. Nu este clar nici dacă concentrațiile de adiponectină sunt asociate cu progresarea RD, în prezent nefiind nici un studiu care ar doza nivelul de adiponectină în diverse stadii ale RD. Adipocitokinele servesc drept legătură între țesutul adipos și procesele inflamatorii, determinând astfel dezechilibru dintre stresul oxidativ și mecanismele de protecție antioxidantă. În procesul de dezvoltare a retinopatiei diabetice, țesutul retinian este deosebit de expus riscului de deteriorare prin stres oxidativ, având în vedere conținutul său înalt de lipide polinesaturate [38].

În celulele endoteliale microvasculare retiniene umane (HMRECs) expuse la hiperglicemie, s-a observat că APN scade considerabil producția de specii reactive de oxigen (SRO) și de azot (SRN), intensifică expresia enzimei antioxidante superoxid dismutază 2 (SOD2) și atenuează stresul oxidativ și apoptoza [39]. FABP4, o proteină care facilitează transportul acizilor grași, prezintă în cantități mari în adipocite, macrofage și celule endoteliale capilare, este asociată pozitiv cu obezitatea și DZ de tip 2. Studii recente indică o corelație directă între nivelurile de FABP4 și gradul de severitate al RD la indivizii cu DZ de tip 2. Cercetări pe termen lung au remarcat că nivelurile inițiale de FABP4 sunt legate de dezvoltarea ulterioară a RD. FABP4 a fost identificat și în lichidul vitros al pacienților cu RD proliferativă (PDR), fiind în concentrații mai elevate față de pacienții fără PDR. De asemenea cercetările au demonstrat că blocarea FABP4 poate reduce SO și peroxidarea lipidică în modele de laborator ale DR, ceea ce indică potențialul inhibitorilor de FABP4 în tratarea RD. Adicional, FABP4 ar putea juca mai multe roluri în evoluția RD, inclusiv în promovarea proceselor proangiogenice, proliferative și proinflamatorii [40]. Prin urmare, adipocitokinele pot influența și nivelurile de SO la nivel de țesut retinian, nivelurile ridicate ale anumitor adipocitokine intensificând SO prin creșterea producției de SRO și/sau SRN. Acestea la rândul lor pot deteriora celulele retiniene și pot duce la progresia RD.

Discuții. Adipocitokinele, compuși biologici activi similari hormonilor eliberați de țesutul adipos, joacă un rol esențial în comunicarea cu organele principale pentru a asigura echilibrul metabolic. Disfuncția acestora este asociată direct cu diverse afecțiuni metabolice. În contextul obezității, se observă o funcționare defectuoasă a adipocitokinelor, o producție crescută de citokine inflamatorii de către celulele adipoase, o infiltrare intensificată a celulelor imune în țesutul adipos și un proces inflamator cronic de intensitate scăzută. Deși adipocitokinele au fost studiate amănunțit în contextul obezității și afecțiunilor metabolice corelate, informațiile despre nivelurile lor serice la pacienții cu DZ de tip 2 sunt mai restrânse, în special când vine vorba de diverse complicații ale acestuia, cum ar fi RD. O serie de studii demonstrează implicarea adipocinelor în patogeneza DZ de tip 2 și a complicațiilor sale. Leptina și APN, cele mai studiate adipokine, au fost sugerate ca potențiali biomarkeri ai RD. Au fost conturate și enunțate o serie de mecanisme, prin care adipocitokinele ar putea contribui direct și indirect la

inițierea și progresia RD afectând vasele de sânge retiniene, celulele neurale și inducând procese inflamatorii. Înțelegerea acestor căi este crucială pentru dezvoltarea terapiilor țintite pentru combaterea complicațiilor retiniene asociate cu diabetul.

Prin aducerea în atenție a interacțiunilor complexe între adipocitokine și RD, studiul nostru contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor subiacente ale acestei afecțiuni debilitante și la explorarea lor în calitatea de noi markeri diagnostici și/sau ținte de tratament. Luând în considerare aceste informații, se sugerează că adipokinele circulante ar putea fi factori de risc pentru RD și ar putea avea potențialul de a prezice progresia acestei afecțiuni. Continuarea cercetărilor în acest domeniu este crucială pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților cu RD. În pofida dovezilor acumulate, rămân lacune semnificative în înțelegerea rolurilor și mecanismelor specifice ale adipocitokinelor individual în patogeneza RD. Abordarea acestor lacune este crucială pentru dezvoltarea terapiilor țintite și strategiilor preventive. Studiul de asemenea subliniază necesitatea unui management integrativ al pacienților diabetici, care include evaluarea și monitorizarea nivelurilor de adipocitokine pentru a preveni sau a încetini progresia RD.

Rămâne încă o provocare să se determine cu precizie dacă concentrațiile majorate sau scăzute ale adipocitokinelor preced dezvoltarea retinopatiei sau se manifestă ca urmare a acesteia. De asemenea, nu este clar dacă există o corelație între concentrațiile de adipocitokine și progresia RD, dat fiind că, în prezent, nu există cercetări care să evalueze sistematic nivelurile acestora în diferite stadii ale RD. În ciuda progreselor semnificative, rămân întrebări nerezolvate referitoare la mecanismele exacte prin care adipocitokinele influențează RD și relația lor cu alți factori metabolici. Este imperativ de a fi continuate cercetările, inclusiv și pentru a elucida aceste dinamici complexe. **Concluzii.** Importanța adipocitokinelor – inclusiv ale adiponectinei, leptinei, chemerinei etc., în contextul patogenezei RD, este indubitabilă, compușii jucând roluri critice în procese inflamatorii, stres oxidativ și disfuncția endotelială. Nivelurile de adipocitokine par a fi biomarkeri potențiali fiabili pentru diagnosticarea și monitorizarea RD. Aceste concluzii deschid calea către dezvoltarea unor noi strategii terapeutice care țintesc căile mediate de adipocitokine. **Lista abrevierilor.** adiponectina (APN); disfuncția endotelială (DE); diabet zaharat (DZ); factor de

necroză tumorală (TNF); hipertensiune (HTA); celule endoteliale microvasculare retiniene umane (HMRECs); interleukină (IL); retinopatie diabetică (RD); retinopatie diabetică proliferativă (RDP); rezistență la insulină (RI); stres oxidativ (SO); specii reactive de oxigen (SRO); specii reactive de azot (SRN); superoxid dismutază 2 (SOD2); Declarație de conflict de interese. Nu există conflict de interese.

Bibliografie

- LEE, R., WONG, TY., SABANAYAGAM, C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. In: Eye Vis (Lond). 2015;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
- ZEGEYE, AF., TEMACHU, YZ., MEKONNEN, CK. Prevalence and factors associated with Diabetes retinopathy among type 2 diabetic patients at Northwest Amhara Comprehensive Specialized Hospitals, Northwest Ethiopia 2021. In: BMC Ophthalmol 2023;23:9. doi:10.1186/s12886-022-02746-8
- TEO, ZL., THAM, YC., YU, M., et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. In: Ophthalmology. 2021;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
- JIANG, Y., FAN, H., XIE, J., et al. Association between adipocytokines and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. In: Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1271027. doi: 10.3389/fendo.2023.1271027
- UNAMUNO, X., GOMEZ-AMBROSI, J., RODRIGUEZ, A. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. In: Eur J Clin Invest. 2018;48(9):e12997. doi: 10.1111/eci.12997
- ESTEVE, E., RICART, W., FERNÁNDEZ-REAL, JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. In: Diabetes Care. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S362-7. doi: 10.2337/dc09-S340.
- FERNÁNDEZ-REAL, JM., PICKUP, JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. In: Trends Endocrinol Metab. 2008;19(1):10-6. doi: 10.1016/j.tem.2007.10.004.
- BORA, PS., KALIAPPAN, S., XU, Q., et al. Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. In: FEBS J. 2006;273(7):1403–14. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05163.x
- YAMAUCHI, T., KADOWAKI T. Adiponectin receptor as a key player in healthy

- longevity and obesity-related diseases. In: *Cell Metab.* 2013;17(2):185-196. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.001
10. LIN, T., QIU, Y., LIU, Y., et al. Expression of adiponectin and its receptors in type 1 diabetes mellitus in human and mouse retinas. In: *Mol Vis.* 2013;19:1769-1778. PMID: 23922494
11. FAN, X., WU, Q., LI, Y., et al. Association between adiponectin concentrations and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a meta analysis. In: *Chin Med J-Peking.* 2014;127(4):765-71. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132507
12. FORRESTER, JV., KUFFOVA, L., DELIBEGOVIC, M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. In: *Front Immunol.* 2020;6(11):583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
13. GARIANO, RF., NATH, AK., D'AMICO, DJ., et al. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3576-81. PMID: 11006255
14. UCKAYA, G., OZATA, M., BAYRAKTAR, Z. Is leptin associated with diabetic retinopathy? In: *Diabetes Care.* 2000;23(3):371-6. doi: 10.2337/diacare.23.3.371
15. MALIK, TG., AHMED, SS., GUL, R., AYESHA, E. Comparative analysis of serum proangiogenic biomarkers between those with and without diabetic retinopathy. In: *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(9):686-9. doi: 10.29271/jcpsp.2018.09.686
16. ONYEMELUKWE, OU., OGOINA, D., ONYEMELUKWE, GC. Leptin concentrations in type 2 diabetes and non-diabetes Nigerian-Africans. In: *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(4):444-454. PMID: 33224595
17. SATO, K., YOSHIZAWA, H., SEKI, T., et al. Chemerin-9, a potent agonist of chemerin receptor (ChemR23), prevents atherogenesis. In: *Clin Sci (Lond).* 2019;133:1779-96. doi: 10.1042/CS20190336
18. PAROLINI, S., SANTORO, A., MARCENARO, E., et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. In: *Blood.* 2007;109:3625-32. doi: 10.1182/blood-2006-08-038844
19. YAMAWAKI, H., KURAMOTO, J., KAMESHIMA, S., et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. In: *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408(2):339-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039
20. PAN, HY., GUO, L., LI, Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. In: *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88(1):29-33. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.013
21. KAZAMA, K., USUI, T., OKADA, M., et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-alpha-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. In: *Eur J Pharmacol.* 2012;686(1-3):116-23. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.04.033
22. SU, KZ., LI, YR., ZHANG, D., et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Front Physiol.* 2019;10:1399. doi: 10.3389/fphys.2019.01399
23. LI, L., YANG, G., LI, Q., et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. In: *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):544-548 doi:10.1055/s-2006-948309
24. SORIGUER, F., GARRIDO-SANCHEZ, L., GARCIA-SERRANO, S., et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. In: *Obes Surg.* 2009;19(11):1574-1580. doi:10.1007/s11695-009-9955-y
25. JIANG, Y., WANG, S., LIU, X. Low serum apelin levels are associated with mild cognitive impairment in Type 2 diabetic patients. In: *BMC Endocr Disord.* 2022;22:137. doi:10.1186/s12902-022-01051-1
26. ZHANG, Y., SHEN, C., LI, X., et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. In: *Diabetes Care.* 2009;32(12):e150. doi:10.2337/dc09-1146
27. SCHRÖDL, F., TROST, A., STROHMAIER, C., et al. Distribution of the regulatory peptide alarin in the eye of various species. In: *Exp Eye Res.* 2013;106:74-81. doi:10.1016/j.exer.2012.11.009
28. FANG, X., ZHANG, T., YANG, M., et al. High Circulating Alarin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. In: *Cell Physiol Biochem.* 2018;51:2041-51. doi:10.1159/000495823
29. LO, J., LJUBICIC, S., LEIBIGER, B., et al. Adipsin is an adipokine that improves b cell function in diabetes. In: *Cell.* 2014;158:41-53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005
30. GÜL, FC., KOBAT, SG., ÇELİK, F. et al. Plasma and aqueous levels of alarin and adipsin in patients with and without diabetic retinopathy. In:

BMC Ophthalmol 2022;22:176.

<https://doi.org/10.1186/s12886-022-02403-0>

31. ZHOU, Q., GE, Q., DING, Y. et al. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. In: J Diabetes Investig. 2018;9:1128–34. doi:10.1111/jdi.12819

32. KERN TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. In: Exp Diabetes Res 2007; 2007: 95103. doi:10.1155/2007/95103

33. LI, FY., CHENG, KK., LAM, KS., et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. In: Acta Physiol 2011;203:167-180. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02216.x

34. PAN, X., KAMINGA, AC., WEN, SW., et al. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In: PLoS One. 2019;10:14(12):e0226292. doi: 10.1371/journal.pone.0226292.

35. HOTTA, K., FUNAHASHI, T., ARITA, Y., et al. Plasma concentrations of a novel, adipospecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. In: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1595-1599. doi:10.1161/01.atv.20.6.1595

36. KATO, K., OSAWA, H., OCHI, M., et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy. In: Clinical Endocrinology, 2008;68(3):442-449. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03063.x

37. YILMAZ, MI., SONMEZ, A., ACIKEL, C., et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. In: Eur J Endocrinol. 2004;151(1):135-140. doi:10.1530/eje.0.1510135

38. CATURANO, A., D'ANGELO, M., MORMONE, A., et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. In: Curr Issues Mol Biol. 2023;45(8):6651–66. doi: 10.3390/cimb45080420

39. BUSHRA, S., AL-SADEQ, DW., BARI, R., et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced retinal endothelial dysfunction, highlighting pathways, regulators, and networks. In: J Inflamm Res. 2022;15:3135–3166. doi: 10.2147/JIR.S358594

40. AN, Y., CAO, B., LI, K., et al. A Prediction Model for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy Based on Plasma Adipokines among Patients with Mild Diabetic Retinopathy. In: J Diabetes Res. 2023;2023:8831609. doi:10.1155/2023/8831609

Autor corespondent: PAVLOVSCHI Ecaterina

dr. șt. med., conf. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Tel. : 079571092, Email:
ecaterina.pavlovschi@usmf.md

CZU: 616.36-003.828-07

UTILIZAREA SECVENȚIALĂ ȘI COMBINATĂ A SCORURILOR NON-INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE

DARII Felicia, studentă-doctorandă, asistent universitar, **PAVLOVSCHI Ecaterina**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, **TAGADIUC Olga**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar *Catedra de Biochimie și Biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”*.

Rezumat: Introducere. Fibroza hepatică reprezintă cel mai important factor determinant al progresiei bolii ficatului steatotic, care crește riscul de apariție a complicațiilor și a mortalității. Identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de fibroză avansată este esențială în managementul bolii, dar și o provocare pentru medicii practicieni. **Scopul studiului** este de a determina rolul utilizării secvențiale și combinate a scorurilor diagnostice non-invazive pentru identificarea fibrozei hepatice la pacienții cu boala ficatului steatotic. **Materiale și metode.** A fost realizată o sinteză a literaturii publicate în perioada 01.01.2012-24.03.2024, în bazele de date PubMed, ScienceDirect, Google Academic. Din numărul total de 350 articole, au fost selectate 27 articole relevante despre utilizarea secvențială și combinată a scorurilor diagnostice. **Rezultate.** Scorurile non-invazive au un rol important în identificarea pacienților cu fibroză hepatică. Ele sunt utile în excluderea fibrozei avansate, dar au o valoare limitată din cauza numărului mare de pacienți cu rezultate fals pozitive sau care se încadrează în zona gri, ce corespunde diagnosticului nedeterminat. FIB-4 reprezintă un scor non-invaziv simplu, care utilizează indici clinici și de laborator de bază, fără costuri suplimentare. Utilizarea secvențială sau combinată a scorului FIB-4 cu elastografia hepatică, scorul ELF sau alte scoruri non-invazive, permite reducerea substanțială a numărului pacienților cu diagnostic incert și a celor care necesită biopsie hepatică, asigurând creșterea valorii predictive pozitive. **Concluzii.** Algoritmii secvențiale sau combinate de utilizare a scorurilor non-invazive reprezintă metode cost-eficiente utile în diagnosticul fibrozei hepatice la pacienții cu boala ficatului steatotic. **Cuvinte cheie:** „boala ficatului steatotic”, „scoruri non-invazive”, „fibroza hepatică”, „utilizare secvențială și combinată”

Summary. SEQUENTIAL AND COMBINED USE OF NON-INVASIVE SCORES FOR THE DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS. Liver fibrosis is the most important determinant of the progression of steatotic disease, which increases the risk of complications and mortality. Early identification of patients at high risk of advanced fibrosis is essential for disease management, but also a challenge for the doctors. **The aim of the study** was to determine the role of sequential and combined use of non-invasive diagnostic scores for the identification of liver fibrosis in patients with steatotic liver disease. **Materials and methods.** A narrative review of the literature published in the period 01.01.2012-24.03.2024, in the

databases PubMed, ScienceDirect, Google Academic, was made. From the total number of 350 articles, 27 relevant articles were selected. **Results.** Non-invasive scores have an important role in identifying patients with liver fibrosis. They are useful in ruling out advanced fibrosis, but have a limited value because of the large number of patients with false-positive results or with indeterminate diagnosis. FIB-4 is a simple non-invasive score that uses basic clinical and laboratory parameters, with no additional cost. The sequential or combined use of the FIB-4 score with liver elastography, ELF score or other non-invasive scores allows to reduce the number of patients with uncertain diagnosis and those requiring liver biopsy, ensuring the increase of the positive predictive value. **Conclusions.** The sequential or combined algorithms using non-invasive scores are cost-effective methods useful in the diagnosis of liver fibrosis in patients with steatotic liver disease. **Keywords:** "steatotic liver disease", "non-invasive scores", "liver fibrosis", "sequential and combined use".

Резюме. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ ШКАЛ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ. Фиброз печени является наиболее важным фактором, определяющим прогрессирование жировой болезни печени, что увеличивает риск осложнений и смертности. Раннее выявление пациентов с высоким риском развития фиброза имеет важное значение для лечения заболевания, но также является вызовом для врачей. **Цель исследования** – определить роль последовательного и комбинированного использования неинвазивных диагностических показателей для выявления фиброза печени у пациентов с жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** Проанализированы данные опубликованные в период 01.01.2012-24.03.2024, в базах данных PubMed, ScienceDirect, Google Academic. Из общего количества 350 статей было выбрано 27 статьи о последовательном и комбинированном использовании диагностических показателей на основе которых разработан описательный обзор. **Полученные результаты.** Неинвазивные шкалы играют важную роль в выявлении пациентов с фиброзом печени. Они полезны для исключения прогрессирующего фиброза, но имеют ограниченную ценность из-за большого числа пациентов с ложноположительными результатами или пациентов, попадающих в серую зону, соответствующую неопределенному диагнозу. FIB-4 это простая неинвазивная шкала, в которой используются базовые клинические и лабораторные параметры без дополнительных затрат. Последовательное или совместное использование шкалы FIB-4 с эластографией печени, ELF или другими неинвазивными шкалами позволяет существенно снизить количество пациентов с неопределенным диагнозом и нуждающихся в биопсии печени, обеспечивая повышение прогностической значимости положительного результата. **Выводы.**

Последовательные или комбинированные алгоритмы с использованием неинвазивных показателей представляют собой экономически эффективные методы, полезные при диагностике фиброза печени у пациентов с жировой болезнью печени. **Ключевые слова:** «жировая болезнь печени», «неинвазивная шкала», «фиброз печени», «последовательное и комбинированное использование».

Introducere. Boala hepatică steatotică (BHS) este cea mai frecventă patologie hepatică la nivel mondial și una din principalele cauze ale morbidității și mortalității de cauză hepatică. Se estimează ca ea afectează aproximativ 30% din populația globală, iar incidența este în continuă creștere [1]. Boala progresaază iminent la fibroză hepatică, care este un element cheie implicat în dezvoltarea complicațiilor și a mortalității crescute la pacienții cu BHS. Aceste efecte au fost observate în stadiile incipiente ale fibrozei și au demonstrat o creștere avansată a complicațiilor pe măsură ce stadiul de fibroză progresaază, inclusiv a complicațiilor cardiovasculare și metabolice [2].

Biopsia hepatică este considerată „standardul de aur” în diagnosticarea fibrozei hepatice. Totuși, ea are multiple limitări, cum ar fi invazivitatea, riscurile de complicații, costul, variabilitatea de eșantionare. Astfel, au fost elaborate mai multe metode non-invazive, care includ dozarea biomarkerilor, calcularea scorurilor și metodele imagistice. Ele sunt utile în depistarea și stadializarea bolii, excluderea fibrozei hepatice avansate și ghidarea managementului bolii [3, 4, 5]. Utilitatea scorurilor non-invazive a fost remarcată de aproximativ două decenii, iar unele din ele au fost încorporate cu succes în practica clinică. Mai mult decât atât, studiile recente sugerează că utilizarea lor secvențială sau combinată îmbunătățesc acuratețea diagnosticului [6, 7]. **Scopul cercetării** este de a determina rolul utilizării secvențiale a scorurilor diagnostice non-invazive pentru identificarea fibrozei hepatice la pacienții cu boala ficatului steatotic.

Materiale și metode. Lucrarea reprezintă un studiu bibliografic al literaturii de specialitate referitoare la utilizarea secvențială a scorurilor non-invazive în diagnosticarea fibrozei hepatice. Au fost studiate articole din perioada 01.01.2012-24.03.2024, din bazele de date PubMed, ScienceDirect și Google Academic. La baza căutării au stat următoarele cuvinte cheie: „boala ficatului steatotic”, „scoruri non-invazive”, „fibroza hepatică”, „utilizare secvențială și combinată”. Din numărul total de 350 publicații științifice au fost selectate 23 articole care conțineau informații relevante.

Rezultate și discuții. Scorurile non-invazive joacă un rol important în identificarea pacienților cu fibroză hepatică avansată [2]. Ele au fost concepute pentru a crește capacitatea predictivă a modificărilor histopatologice, fiind bazate pe biomarkeri direcți și/sau indirecti. Biomarkerii direcți reflectă modificările funcției hepatice, iar cei indirecti redau modificările metabolismului matricei extracelulare [7]. Printre scorurile predictive, cele mai utilizate sunt indicele de fibroză-4 (FIB-4), Scorul de

Fibroză NAFLD (NFS), Scorul BARD, FibroTest, HepatoScore, Scorul de Fibroză Hepamet (HFS), APRI etc. [2, 8]. Calcularea scorurilor se bazează pe următorii indici clinici și de laborator uzuali: 1) FIB-4: vârstă, numărul de trombocite, activitatea ALAT și ASAT; 2) NFS: vârstă, indicele de masă corporală, prezența/absența hiperglicemiei, raportul ALAT/ASAT, numărul de trombocite și conținutul de albuminele; 3) BARD: indicele de masă corporală, raportul aldosteron/renina și prezența/absența diabetului zaharat tip 2; 4) HFS: sexul, vârstă, prezența/absența diabetului zaharat tip 2, conținutul de glucoză, insulină și albumină, activitatea ASAT și numărul de trombocite [9, 10].

Printre scorurile care se bazează atât pe biomarkeri direcți cât și indirecti, se numără: FibroTest (calculat în baza nivelurilor de macroglobulină- α_2 , apolipoproteină A1, haptoglobulină și bilirubină totală, activității GGTP, vârstei și sexului) și Hepascore (calculat în baza nivelurilor de macroglobulină α_2 , acid hialuronic și bilirubină, activității GGTP, vârstei și sexului) [11, 12]. Aceste metode combină o serie de parametri clinici și biochimici în sisteme de scoruri, căutând să îndeplinească cerințele unui marker non-invaziv ideal: cost eficientă, ușurință în măsurare, specificitate hepatică, reproductibilitate între pacienți și diferite grupuri populaționale, valoare predictivă. Până în prezent, nici o metodă non-invazivă considerată separat nu are suficientă acuratețe pentru a permite înlocuirea biopsiei hepatice în diagnosticul de certitudine al fibrozei hepatice, dar utilizându-le în combinație, pot reduce numărul biopsiilor care se efectuează pentru stabilirea progresiei bolii [13].

Necesitatea utilizării testelor de linia a doua rezultă și din limitările scorurilor simple. Subiecții clasificați în „zona gri” sau „nedeterminați”, care constituie cel puțin 30% din cazuri, trebuie evaluați suplimentar pentru confirmarea/infirmarea fibrozei hepatice. Alegerea depinde foarte mult de disponibilitatea și accesibilitatea locală a metodelor [14, 15, 16, 17]. Pentru prima oară combinațiile secvențiale ale scorurilor non-invazive și elastografiei hepatice au fost concepute și validate la pacienții cu hepatită cronică C, pentru a reduce nevoia de biopsie hepatică în diagnosticarea fibrozei semnificative înainte de inițierea terapiei cu interferon [17]. De-a lungul timpului, mai multe strategii de utilizare secvențială și combinată, care utilizează teste non-invazive au fost propuse pentru identificarea pacienților cu BHS și fibroză avansată în practica clinică. Primul algoritm a fost propus de Asociația Europeană de Studiu a Ficatului, și vizează pacienții cu risc crescut de BHS, utilizând scorul FIB-4 urmat de elastografie tranzitorie [18]. Testul non-invaziv FIB-4 este utilizat nemijlocit la evaluarea riscului de fibroză hepatică, care determină riscul minimal (FIB-4: <1.3 , F0-1), nedeterminat (FIB-4: $1.3-2.67$) sau fibroză probabil avansată (FIB-4: >2.67 , $\geq F3$). Conform recomandărilor, pacienții cu FIB-4 <1.3 (fibroză minimală) pot fi gestionați de către medicul de familie. Pacienții cu FIB-4 >2.67 au o probabilitate de 97% de fibroză avansată și ar trebui să fie

monitorizați de către gastroenterolog/hepatolog. Pacienții cu FIB-4 1.3–2.67 (scor nedeterminat de fibroză) trebuie să fie evaluați cu un al doilea test non-invaziv, cum ar fi elastografia hepatică sau alte scoruri bazate pe biomarkeri serologici [19].

Algoritmul de utilizare secvențială: FIB-4 și elastografia hepatică, a fost recent validat în studiul retrospectiv, multicentric, realizat de Canivet et al. (2023). În cadrul acestui studiu au fost incluși 1051 de pacienți diagnosticați cu NAFLD confirmat prin biopsie hepatică [20]. Luând în considerare că elastografia tranzitorie este rareori disponibilă în afara clinicilor de hepatologie, trimiterea numărului mare de pacienți cu diagnostic incert în aceste clinici sau la medicul hepatolog, nu este rentabilă. Prin urmare, sunt necesare alte metode pentru a îmbunătăți eficiența rezultatelor [21]. În 2022, Societatea Britanică de Gastroenterologie a propus un alt algoritm în doi pași pentru diagnosticul non-invaziv și identificarea fibrozei hepatice la pacienții cu NAFLD. Astfel, a fost recomandată utilizarea scorurilor hepatice simple, de rutină (de exemplu, FIB-4) pentru evaluarea inițială a riscului de fibroză hepatică, care îl clasifică la pacienții suspecți în trei subgrupe: scăzut, mediu și ridicat de fibroză hepatică avansată. Apoi, toți pacienții cu risc mediu, aflați în „zonă gri”, trebuie să fie supuși unor teste de linia a doua, folosind alte metode non-invazive, mai specifice, cum ar fi elastografia tranzitorie sau ELF (Enhanced Liver Disease) [16]. Recomandări similare au fost incluse în algoritmi propuși de Asociația Americană de Gastroenterologie și de Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice [22, 23].

Scorul ELF reprezintă un scor care se calculează luând în considerare valorile propeptidei aminoterminale a colagenului de tip III (PIIINP), acidului hialuronic (AH) și ale inhibitorului metaloproteinazelor matriceale (TIMP-1). Scorul ELF a avut o acuratețe diagnostică bună în identificarea pacienților cu fibroză avansată, cu sensibilitate de 65% și specificitate de 86%. Cu toate acestea, performanța sa poate fi influențată de vârstă și sex. Utilizarea algoritmului în doi pași: FIB-4 urmat de scorul ELF, în cazul rezultatelor nedeterminate, ar putea crește identificarea bolii hepatice avansate. Testul ELF poate prezice, de asemenea, morbiditatea și mortalitatea hepatică la pacienții cu boală hepatică cronică și poate fi un instrument de prognostic util în practica clinică [24]. Mai multe studii au demonstrat că utilizarea unui algoritm secvențial care include FIB-4 și ELF, este utilă în asistența medicală primară, care gestionează pacienții cu tulburări metabolice, dar este limitată în aplicarea unor metode mai sofisticate de diagnostic [8].

În cadrul studiului realizat de Kjaergraad et al. (2023), s-a determinat că utilizarea secvențială a FIB-4 urmată de ELF înainte de a continua cu elastografia tranzitorie ar diminua cota pacienților care necesită efectuarea elastografiei hepatice la 7,7%, comparativ cu 38,4% în cazul utilizării doar a FIB-4, păstrând în același timp numărul de rezultate fals negative sub 10% [25]. În

studiul prospectiv de cohortă, realizat de Srivastava et al. (2019), au fost analizați peste 3000 pacienți prin utilizarea secvențială a scorurilor FIB-4 și ELF pentru detectarea cazurilor de fibroză avansată și ciroză. Astfel, a fost determinat că acest algoritm secvențial a redus cu 81% trimiterile inutile ale pacienților consultați în unitățile de îngrijire primară către clinicile specializate în hepatologie [26].

Un alt scor diagnostic non-invaziv, indicele riscului de fibroză hepatică (Liver Fibrosis Risk Index, LFRI), a fost elaborat recent. El se bazează pe combinația dintre vârstă și patru biomarkeri direcți ai fibrozei: acidul hialuronic, propeptidă aminoterminală a procolagenului de tip III, colagenul tip IV și laminină, numiți și biomarkerii matricei extracelulare. Testul non-invaziv LFRI este propus ca un test de linia a doua pentru stratificarea riscului de fibroză avansată hepatică. În special, valorile LFRI <0,028 indică un risc scăzut de fibroză avansată, în timp ce valorile >0,362 sunt asociate cu un risc ridicat, necesitând trimiterea pacientului către centre specializate. Markerii utilizați nu prezintă specificitate absolută pentru ficat, dar s-a confirmat că la pacienții cu boli hepatice cronice, sinteza crescută a acidului hialuronic și lamininei corelează cu stadiul fibrozei hepatice [16].

Rezultatele studiilor care au demonstrat utilitatea aplicării secvențiale sau combinate a scorurilor non-invazive cu elastografia hepatică, au stat la baza dezvoltării scorului FibroMeter^{VCTE}. Acesta este un scor non-invaziv utilizat pentru diagnosticarea fibrozei hepatice, bazat pe combinarea markerilor din sânge (activitatea ASAT și GGTP, timpul de protrombină, numărul de trombocite și nivelul de alfa2-macroglobulină) și elastografia. Boursier et al. (2019) a realizat un studiu în baza unei cohorte multicentrice, care a inclus 938 de pacienți cu NAFLD confirmat prin biopsie hepatică. În cadrul studiului a fost demonstrat că algoritmul secvențial care utilizează scorul FIB-4 sau elastografia hepatică, ca procedură de primă linie și ulterior FibroMeter^{VCTE} ca test de linia a doua, permite identificarea fibrozei avansate la 90% din pacienți, reducând considerabil necesitatea efectuării biopsiei hepatice [27].

Este important de subliniat că utilizarea secvențială sau combinată a scorurilor non-invazive sunt în continuă cercetare și nu sunt încă complet integrate în practica clinică curentă. Cu toate acestea, ele reprezintă direcții promițătoare pentru îmbunătățirea diagnosticului și managementului bolilor hepatice steatotice în viitor. **Concluzii.** Utilizarea secvențială sau combinată a scorurile non-invazive implică aplicarea acestora într-o succesiune planificată care asigură identificarea precoce a fibrozei la pacienții cu boala hepatică steatotică. Implementarea largă a acestora în practica clinică este crucială pentru evaluarea continuă a progresiei bolii și pentru adaptarea adecvată a tratamentului în funcție de nevoile individuale ale pacientului și ar permite depășirea limitărilor utilizării biopsiei hepatice. Controversele existente privind strategiile (algoritmurile) aplicării secvențiale și/sau

combinat a metodelor non-invazive de diagnostic și monitorizare a fibrozei hepatice impun continuarea cercetării lor și elaborarea metodologiilor de aplicare bazate pe dovezi.

Declarație de conflict de interese (se anexează); Declarația de finanțare: Cercetarea este finanțată de grantul doctoral „Diagnosticul non-invaziv al bolii ficatului gras asociate dereglărilor metabolice la pacienții cu diabet zaharat tip 2” oferit de Ministerul Educației și Cercetării al R. Moldova (2023 – 2028)

Bibliografie

1. VAN ERPECUM, K.J., KLEE, L.A. *The new international nomenclature for steatotic liver disease: One step forward towards enhanced awareness for healthier life*. In: Eur J Intern Med. 2023, nr.117, pp. 1-2. DOI 10.1016/j.ejim.2023.09.006.
2. CAMPOS-MARGUIA, A., RUIZ-MARGALIN, A. *Clinical assessment and management of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease* In: World J Gastroenterol. 2020, nr. 26(39), pp. 5919-5943. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5919.
3. WU, Y.L. et al. Validation of conventional non-invasive fibrosis scoring systems in patients with metabolic associated fatty liver disease. A: *World Journal of Gastroenterology*. In: Baishideng Publishing Group Co. 2021, Vol. 27, nr. 34, pp. 5733-5763. ISSN 22192840. DOI 10.3748/wjg.v27.i34.5753.
4. ZONCAPE, M., LIGOURI, A., et al. Non-invasive testing and risk-stratification in patients with MASLD. In: *European Journal of Internal Medicine*. 2024, ISSN 0953-6205. DOI 10.1016/J.EJIM.2024.01.013.
5. AGBIM, U., ASRANI, S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. In: *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. Taylor & Francis. 2019, vol. 13, nr. 4, pp. 361-374. ISSN 17474132. DOI 10.1080/17474124.2019.1579641.
6. LOOMBA, R., ADAMS, L.A. *Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis*. In: BMJ Publishing Group. 2020. DOI 10.1136/gutjnl-2018-317593.
7. GHEORGHE, G. et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. In: *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier. 2021, vol. 120, nr. 2, pp. 794-803. ISSN 0929-6646. DOI 10.1016/J.JFMA.2020.08.019.
8. GABRIEL-MEDINA, P. et al. Accuracy of a sequential algorithm based on FIB-4 and ELF to identify high-risk advanced liver fibrosis at the primary care level. In: *Internal and Emergency Medicine*. Springer. 2023, pp. 1-12. ISSN 19709366. DOI 10.1007/s11739-023-03441-2.
9. ZHOU, J.H. et al. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2019, vol. 25, nr. 11, pp. 1307-1326. ISSN 22192840.
10. HIGUERA-DE-LA-TIJERA, F. et al. Hepamet Fibrosis Score in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Mexico: Lower than Expected Positive Predictive Value.

In: *Digestive Diseases and Sciences*. Springer. 2021, vol. 66, nr. 12, pp. 4501-4507. ISSN 15732568.

11. VALI, Y. et al. Fibrotest for evaluating fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. 2021, vol. 10, nr. 11, pp.1-17. ISSN 20770383.
12. BERTOT, L.C. et al. Comparative Accuracy of Clinical Fibrosis Markers, Hepascore and Fibroscan® to Detect Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Digestive Diseases and Sciences*. Springer. 2023, vol. 68, nr. 6, pp. 2757-2767. ISSN 15732568.
13. AMZOLINI, A., TUDOREL, C. The diagnostic value of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *Practica Medicala*. 2012, vol. 4, nr. 28, pp. 302-307.
14. TAMAKI, N. et al. *Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Hepato Res*. 2022, 52(6), pp.497-507. DOI 10.1111/hepr.13764.
15. SANYAL, A.J., CASTERA, L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023, vol. 21, pp. 2026-2039. DOI 10.1016/j.cgh.2023.03.042.
16. STEFANSKA, A. et al. Performance Evaluation of a Novel Non-Invasive Test for the Detection of Advanced Liver Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. In: *Metabolites*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2024, vol. 14, nr. 1, p. 1-14. ISSN 22181989.
17. KOSICK, H. et al. A Stepwise Algorithmic Approach and External Validation Study for Noninvasive Prediction of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Digestive Diseases and Sciences*. Springer. 2021, vol. 66, nr. 11, pp. 4046-4057. ISSN 15732568.
18. STERN, C. CASTERA, L. Identification of high-risk subjects in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clinical and Molecular Hepatology*. The Korean Association for the Study of the Liver. 2022, vol. 29, suppl., pp.196-206. ISSN 2287-2728.
19. PELTEC, A. Boala ficatului gras non-alcoolic: opțiuni de diagnostic și conduită terapeutică. Chișinău. 2023. C.Z.U.:616.36-003.826-07-08(043.2)
20. CANIVET, C. et al. Validation of the new 2021 EASL algorithm for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. In: *Hepatology*. 2023, vol. 77, nr. 3, pp. 920-930. ISSN 1527-3350.
21. BERZIGOTTI, A. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. In: *Journal of Hepatology*. Elsevier. 2021, vol. 75, nr. 3, pp. 659-689. ISSN 16000641.
22. RINELLA, M. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology*. 2023, vol. 77, nr. 5, pp. 1797-1835. ISSN 15273350.
23. KANWAL, F. et al. Clinical Care Pathway for the Risk

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

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

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

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

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

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

CZU: 613.24:616-056.52

IMPACTUL DIETEI ASUPRA SINDROMULUI METABOLIC

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

Rezumat.

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

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

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

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

Резюме.

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

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

Introducere.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În schimb, un studiu cu 1 153 de persoane cu vârste cuprinse între 18 și 69 de ani a constatat valori HOMA-IR mai mici și niveluri mai scăzute de insulină a jeun în rândul consumatorilor obișnuiți de ciocolată, un consum zilnic de 100 g fiind asociat cu valori mai mici ale indicelui HOMA-IR cu aproximativ 0,16 unități [20].

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

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

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

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

Dieta vegetariană exclude carnea și poate include alimente pe bază de plante, cum ar fi fructe, legume, cereale, nuci și semințe. Din punct de vedere biochimic, această dietă se caracterizează printr-un aport mai mic de grăsimi saturate și colesterol, oferind în același timp nutrienți esențiali precum fibre, antioxidanți și substanțe fitochimice. Dezavantajele unei diete vegetariene includ potențiale deficiențe nutritive (cum ar fi vitamina B₁₂, fierul și omega-3), o varietate limitată de proteine, dificultăți în absorbția calciului, o densitate energetică mai mică, constrângeri sociale, dependența de alimente îmbogățite, preferințe de gust și costuri percepute ca fiind mai mari [23].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dietelor cu indice glicemic scăzut și ajustarea frecvenței meselor au impact pozitiv asupra sensibilității la insulină.
Declaratie de conflict de interese: nu sunt donflicte de interes.

Bibliografie

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

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

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

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

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

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

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

CZU: 616-056.52-078:577.2

ROLUL micro-RNA ÎN DEZVOLTAREA OBEZITĂȚII

AZAMAT BAIRAMCULOV, ROMAN MUNTEANU, VERONICA SARDARI

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

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

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

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

Резюме. РОЛЬ микро-РНК В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ. Введение. Микро-РНК (миРНК) представляют собой малые молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые играют важную роль в контроле экспрессии генов в эукариотических клетках. В настоящее время считается, что циркулирующие миРНК могут использоваться в качестве биомаркеров для диагностики и новых потенциальных терапевтических целей при ожирении. **Цель исследования.** Раскрытие роли миРНК в развитии ожирения с целью улучшения диагностики, прогнозирования и выявления новых потенциально эффективных терапевтических целей. **Материалы и методы.** Был проведен обзор литературы за последние 10 лет, используя 26 источников, включая PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape и American Physiological Society Journals. **Результаты.** Ряд исследований выявили значительную роль миРНК в развитии ожирения. Например, удаление Dicer, ключевого фермента для процессинга миРНК, подавляло дифференцировку адипоцитов и образование жировой ткани во время адипогенеза. Также было обнаружено, что повышенные уровни miR-129-5p подавляли бежевый адипогенез и снижали экспрессию адипогенных генов UCP1, PRDM16 и PPAR γ . Исследования показали, что некоторые химические соединения, такие как бетаин, могут взаимодействовать с некоторыми миРНК, например miR-143, оказывая влияние на развитие ожирения. Была отмечена роль пониженной экспрессии miR-27a в развитии апоптоза и, как следствие, воспаления в жировой ткани. Экзосомы, небольшие внеклеточные везикулы и химические вещества, такие как фосфорорганические антипирены, могут способствовать патогенезу ожирения, влияя на экспрессию микроРНК. Также была отмечена важная роль miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 в развитии ожирения. **Выводы.** Исследования последних лет показали значительное влияние многих миРНК в патогенезе ожирения. Таким образом, вышеупомянутые миРНК могут выступать в качестве потенциальных терапевтических мишеней при различных дисфункциях адипогенеза. **Ключевые слова:** микроРНК, ожирение, терапевтическая мишень, биомаркер.

Introducere: Obezitatea reprezintă o afecțiune cronică complexă caracterizată prin acumularea excesivă de țesut adipos în organism, în special în zona subcutanată. Acest fenomen este rezultatul unui dezechilibru între aportul și utilizarea energiei, deseori determinat de o combinație de factori genetici, comportamentali, epigenetici și de mediu.

La nivel epidemiologic, obezitatea devine o problemă tot mai frecventă la nivel global, conducând la probleme semnificative de sănătate. Datele Organizației Mondiale a Sănătății estimează că, în 2022, una din opt persoane se confruntă cu obezitatea. Prevalența obezității în rândul populației adulte la nivel mondial s-a dublat de la

1990 și s-a quadruplat în rândul adolescenților. În 2022, peste 2,5 miliarde de adulți (în vârstă de la 18 ani și mai sus) erau supraponderali, dintre care 890 de milioane erau obezi. În același an, 43% dintre adulți aveau masa corporală excesivă. Totodată, în 2022, 37 de milioane de copii sub vârsta de 5 ani aveau masa corporală excesivă. Peste 390 de milioane de copii și adolescenți cu vârsta 5-19 ani erau supraponderali în 2022 [1].

Obezitatea este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a numeroase boli metabolice și cardiovasculare, inclusiv diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială, dislipidemiile și bolile oncologice. Factorii care contribuie la obezitate includ modificări în stilul de viață, cum ar fi alimentația necorespunzătoare și lipsa activității fizice, precum și predispoziția genetică și influența factorilor de mediu, cum ar fi disponibilitatea alimentelor bogate în calorii și tendințele moderne în societate.

Mecanismele biochimice, genetice și moleculare care stau la baza obezității rămân un subiect important de cercetare în știința medicală. Strategiile eficiente de prevenire și tratament ale obezității includ o abordare integrată, care implică modificări ale stilului de viață, intervenții farmacologice și, în unele cazuri, metode chirurgicale.

Au fost propuse numeroase metode de tratament pentru reducerea prevalenței și incidenței obezității, precum și pentru atenuarea comorbidităților, cauzate de obezitate (de exemplu, bolile cardiovasculare). Exercițiile fizice și dieta sunt metodele importante de tratament în afecțiunile sistemului cardiovascular și ale mușchilor scheletici cauzate de obezitate [2]. Cu toate acestea, sunt puține cunoscințe despre modificările moleculare asociate cu obezitatea și despre posibilele funcții celulare și moleculare care pot fi folosite în tratamentul obezității. Una din aceste molecule sunt microRNA-urile (miRNA), care au fost și sunt studiate ca țintă terapeutică în multe boli, inclusiv obezitatea și tulburările metabolice.

Materiale și metode. S-a efectuat un reviu narativ al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 26 de surse, inclusiv biblioteca științifică medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, datele bibliotecilor electronice PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape și American Physiological Society Journals.

Rezultatele: Biomarkerii clinici și sanguini ai obezității, cum ar fi indicii de masă corporală, glicemia *a jeun*, nivelul seric al trigliceridelor și colesterolului, sunt folosiți ca predictorii ai obezității și bolilor asociate. Cu toate acestea, utilizarea miRNA în calitate de biomarkeri în circulația sanguină reprezintă o abordare atractivă pentru screening-ul timpuriu al persoanelor cu risc de a dezvolta boli și poate reflecta starea funcțională a țesutului adipos [3]. În plus, multe studii au estimat că, miRNA participă în numeroase procese patologice ale adipogenezei, cum ar fi lipotoxicitatea cardiacă, hipertrofia cardiacă, ateroscleroza, rarifierea microvaselor și, astfel, potențial pot fi ulterior folosite în scopuri terapeutice pentru consecințele obezității.

miRNA reprezintă o clasă de molecule mici de RNA, în general alcătuite din aproximativ 18-25 nucleotide, care joacă un rol cheie în reglarea post-transcripțională a expresiei genelor în celulă. miRNA interacționează cu RNA mesager (RNAm), ghidând complexe proteice către regiuni specifice, ceea ce conduce în cele din urmă la reducerea stabilității RNAm sau inhibiția traducerii sale. Acest mecanism permite miRNA-urilor să regleze expresia genelor, influențând procese biologice ca diferențierea celulară, ciclul celular, apoptoza și multe altele.

Biosinteza miRNA reprezintă un proces complex și important în reglarea expresiei genice celulare. Acest proces include mai multe etape distincte: 1) Transcripția miRNA: procesul se începe cu transcripția genelor miRNA în nucleul celulei. Această etapă conduce la formarea transcriptului primar al miRNA (pri-miRNA); 2) Procesarea în nucleu: această etapă conduce la formarea precursorilor miRNA (pre-miRNA); 3) Transportul în citoplasmă: depinde de o serie de proteine de transport, inclusiv exportina-5; 4) Procesarea în citoplasmă: enzima Dicer taie precursorul miRNA, formând o moleculă dublu catenară compusă din miRNA matur și secvența sa complementară, cunoscută ca anti-miRNA; 5) Integrarea în complexul RISC: miRNA-ul matur este apoi integrat în complexul RISC (Complexul de Silențiere Indusă de RNA). În acest complex, miRNA servește ca ghid, direcționând RISC către moleculele RNAm pe care trebuie să le regleze; 6) Legarea cu RNAm: are loc legarea complementară între miRNA și RNAm. 7) Țintă pentru degradare sau reprimare: În funcție de gradul de potrivire între miRNA și RNAm, RISC poate fi să provoace degradarea RNAm-ului țintă, fie să inhibe traducerea sa. Dacă secvențele complementare ale miRNA și RNAm sunt aproape identice, acest fapt poate conduce la degradarea RNAm. Dacă potrivirea este parțială, RNAm poate fi supus reprimării traducerii.

Biosinteza miRNA-urilor și reglarea expresiei genelor sunt prezentate în Figura 1.

Participarea miRNA în patogeneza obezității este bine cunoscută, deoarece multe dintre ele au fost identificate ca fiind modificate în țesutul adipos (alb, brun și bej) în obezitate și sunt strâns legate de tulburările metabolice asociate obezității [4].

Numeroase studii recente estimează că, miRNA joacă un rol important în diferențierea adipocitelor și contribuie la dezvoltarea obezității. Dovezile că miRNA joacă un rol semnificativ în dezvoltarea adipocitelor au fost obținute în studiul lui Mudhasani R. et al (2010) care a constatat că, eliminarea Dicer, enzima cheie pentru procesingul miRNA, suprimă diferențierea adipocitelor și formarea țesutului adipos în timpul adipogenezei. Acest fapt a fost însoțit și de o scădere a markerilor adipocitelor, cum ar fi receptorul gama activat de proliferator al peroxizomului (PPAR γ), membrul familiei 6 a receptorilor factorului de necroză tumorală (cunoscut și sub numele de FAS), transportorul de glucoză de tip 4 (GLUT4) și proteina de legare a acizilor grași 4 (FABP4) [5].

Un studiu realizat în 2019 de Fu X. et al [6] a avut ca scop determinarea influenței miR-129-5p asupra diferențierii adipocitelor *in vivo*. Rezultatele cercetărilor au relevat o supraexpresie semnificativă a miR-129-5p în țesutul adipos epididimal alb al șoarecilor obezi. În plus, activarea miR-129-5p a inhibat diferențierea țesutului adipos alb și expresia mai multor gene importante, inclusiv C/EBP α , ABP4, PPAR γ și FAS, care joacă un rol în adipogeneză. De asemenea, s-a constatat că nivelurile crescute ale miR-129-5p au suprimat adipogeneza și au condus la scăderea expresiei genelor adipogenezei UCP1, PRDM16 și PPAR γ .

Cercetătorii au determinat, de asemenea, nivelurile de miR-129-5p în serul sanguin al 16 pacienți obezi. Rezultatele au arătat o supraexpresie a miR-129-5p la pacienții obezi și o corelație pozitivă între indicii obezității,

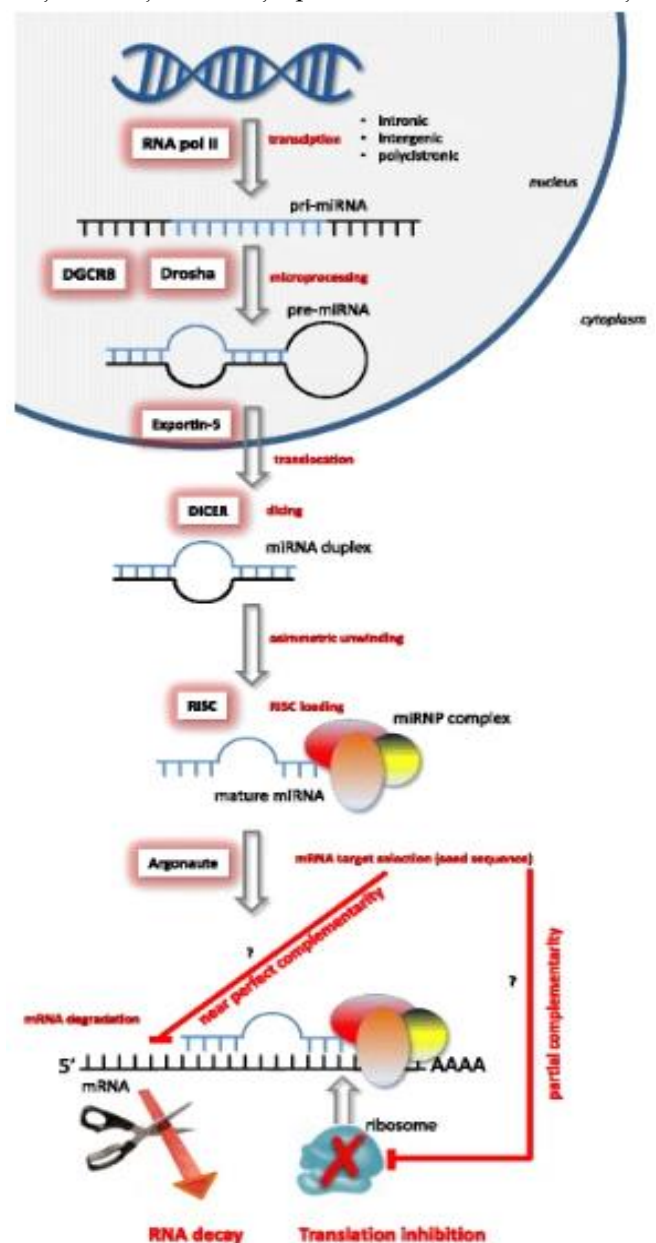


Figura 1. Biosinteza miRNA și reglarea expresiei genice [26].

cum ar fi indicele masei corporale și procentul de grăsime, și expresia miR-129-5p. Aceste date relevă potențială utilitate a miR-129-5p circulant ca biomarker al obezității. În ansamblu, miR-129-5p ar putea reprezenta un obiectiv promițător pentru dezvoltarea unor noi strategii terapeutice împotriva obezității bazate pe miRNA-uri [6].

Grupul științific al Abu-Farha M. (2019) a efectuat un studiu pentru analiza expresiei miR-181d în sânge și în adipocite la 144 de persoane cu și fără obezitate [7]. De asemenea, ei au investigat posibilitatea interacțiunii miR-181d cu proteina 3 asociată cu angiopoietina (ANGPTL3) și impactul său asupra hepatocitelor. Rezultatele au relevat că, nivelul de miR-181d în plasmă este semnificativ mai scăzut la persoanele cu obezitate în comparație cu valorile normale. În plus, experimentele *in vitro* au arătat că miR-181d poate lega și suprima specific ANGPTL3.

Nivelul de miR-181d în plasmă a prezentat o corelație inversă cu nivelul de trigliceride (TG), în timp ce nivelul de ANGPTL3 a corelat pozitiv cu conținutul de TG. La pacienții cu obezitate s-a constatat o scădere semnificativă a expresiei miR-181d atât în sânge, cât și în adipocite. Datele obținute indică un rol protector al miR-181d împotriva obezității, prin reglarea metabolismului lipidic, și subliniază potențialul său ca țintă terapeutică în gestionarea tulburărilor metabolice [7].

Unii compuși chimici din alimente pot interacționa cu miRNA-urile, având un impact asupra dezvoltării obezității sau facilitând manifestările acesteia. Un studiu recent realizat de Du J. et al (2021) a stabilit că betaina, un compus natural prezent în produse precum sfecla, moluște, spanac, mango și alte legume cu frunze verzi, ar putea interacționa cu miR-378a, obținut din microbiota intestinală. miR-378a este cunoscut ca reglator al multor căi metabolice, inclusiv autofagia și metabolismul mitocondrial [8].

În același mod, Chen et al. (2022) au studiat [9] efectul betainei asupra miR-143 și asupra metabolismului lipidic. Rezultatele cercetărilor lor au arătat că adăugarea betainei în ficatul șoarecilor conduce la scăderea expresiei miR-143. În plus, utilizarea betainei și inhibiția miR-143 au condus la reducerea obezității, prin reprimarea glicoproteinei non-metastatică B a melanomului (GPNMB), care stimulează lipogeneza în țesutul adipos alb și intensifică obezitatea indusă de dietă. De asemenea, s-a observat că activitatea sintezei acizilor grași a crescut când miR-143 a fost suprimat, dar a scăzut când a fost adăugată betaina. Aceste mecanisme conduc în cele din urmă la reducerea conținutului de lipide din organism și la o utilizare mai eficientă a energiei. Prin urmare, reprimarea miR-143, completată de betaină, poate reprezenta o terapie promițătoare în tratarea obezității [9].

Gan et al. [10] au investigat efectul genisteinei (4,5,7-trihidroxizoflavonă) asupra obezității, folosind preadipocite de șoareci cu obezitate ca modele. Genisteina, prezentă în principal în boabele de soia și produsele din soia, cum ar fi tofu, tempeh și miso, precum și în cantități mici în năut, lucernă și trifoi roșu, este cunoscută pentru

proprietățile sale benefice în tratamentul cancerului, osteoporozei postmenopauzale, inflamațiilor și depresiei. Este cunoscut că, genisteina poate regla miRNA-urile, având efecte antitumorale, antidrepressive și antioxidante. Studiile anterioare au arătat că genisteina poate inhiba miR-222, care este legat de adipogeneză și obezitate. În preadipocite, genisteina a inhibat expresia miR-222 și a contribuit la degradarea lipidelor. Totodată, s-a constatat că genisteina poate reduce expresia citokinelor proinflamatorii TNF α și IL-6, asociate cu rezistența la insulină și inflamația în țesutul adipos alb al șoarecilor, induse de dieta bogată în lipide [10].

Exosomele, mici vezicule extracelulare, pot, de asemenea, să fie implicate în patogeneza obezității, acționând ca mediatori de comunicare. De exemplu, într-un studiu recent, au fost izolate, evaluate cantitativ și caracterizate exosomele cu miRNA-uri din țesutul adipos visceral și subcutanat al adolescenților obezi și normoponderali, obținute prin intervenții chirurgicale. Au fost identificate 55 de miRNA diferențial exprimate, care se presupune a controla 7789 de mRNA [11].

Feng et al. (2022) au analizat rolul miR-452 și miR-4713 exosomale la copiii obezi. Au fost colectate probe de sânge periferic de la 20 de pacienți cu obezitate. Rezultatele au arătat că ambele miRNA sunt semnificativ reduse în ser în comparație cu pacienți sănătoși. Receptorul Y1 al neuropeptidei Y (NPY1R), a cărui activitate este crescută în țesutul adipos, a fost identificat ca fiind principala țintă atât pentru miR-452, cât și pentru miR-4713 [12]. Numeroase studii din ultimii ani au estimat că, transcripția neuropeptidelor, inclusiv NPY1R, este reglată de miRNA [13, 14]. De asemenea, NPY1R este cunoscut ca receptor care stimulează pofta de mâncare, în timp ce stimularea adipocitelor cu neuropeptida Y este asociată cu proliferarea celulară și mitogeneza [15]. Similar, Huang et al. (2022) [16] au investigat rolul miR-122 exosomal în adipogeneză și obezitate. Ei au raportat o supraexpresie a miR-122 în exosomele provenite din țesutul adipos, ceea ce în cele din urmă a condus la adipogeneză. miR-122 interacționează direct asupra receptorilor vitaminei D3 (VDR), care conduce la scăderea factorului de transcripție 1 legat de elementul reglator sterol (SREBF1). SREBF1 este un factor de transcripție asociat cu sinteza lipidică și reglarea homeostaziei colesterolului și a acizilor grași [17], și a fost identificat ca fiind un instrument potențial în tratamentul sindromului metabolic și al obezității, deoarece inhibiția SREBF1 poate suprima lipogeneza.

Prin urmare, formarea exosomală excesivă a miR-122 induce adipogeneza și modifică morfologia adipocitelor. S-a demonstrat că inhibarea miR-122 prin injecția de antago-miR-122 reduce adipogeneza la șoareci cu dietă bogată în lipide. Prin urmare, axa miR-122/VDR/SREBF1 poate fi activată prin intermediul supraexpresiei miR122, contribuind la lipogeneză și accelerând dezvoltarea și progresia obezității, deoarece miR-122 promovează adipogeneza prin inhibiția VDR și activarea căii de semnalizare SREBF1 [16].

Alți factori epigenetici, care pot contribui la dezvoltarea obezității, sunt legați de expunerea la substanțe chimice, cum ar fi antipirenele organofosforice, care pot interacționa cu miRNA. Aceste substanțe sunt larg utilizate în industrie, inclusiv în producția de plastic, în special, pentru ambalarea alimentelor. 2-etilhexildifenilfosfatul (EHDPP) este un tip de antipiren organofosforic utilizat în ambalarea alimentelor și care prezintă efecte citotoxice semnificative [19, 25]. Datorită proprietăților sale lipofile și bioacumulative ridicate, această substanță se acumulează în cantități semnificative în adipocite. Într-un studiu din 2023 [20], s-a relevat că miR-155-5p poate contribui la activitatea adipogenă a EHDPP în preadipocite. Cercetătorii au observat că nivelul expresiei miR-155-5p scade în preadipocitele 3T3-L1 expuse la EHDPP. Analiza cantitativă PCR cu transcripție inversă a arătat că nivelul miR-155-5p a diminuat brusc în primele 2 zile și a continuat să scadă dependent de doză pe întreaga perioadă de expunere la EHDPP. Genă-țintă pentru miR-155-5p este C/EBP β , care reglează expresia diferitor factori inflamatori, cum ar fi IL-6 sau IL-8. În plus, C/EBP β interacționează cu PPAR γ și îl activează. În totalitate, expunerea la EHDPP a suprimat expresia miR-155-5p, ceea ce a condus ulterior la creșterea expresiei C/EBP β și PPAR γ și la favorizarea adipogenezei în preadipocite [20].

Într-un studiu recent [21], cercetătorii și-au propus să identifice mecanismul prin care miR-122-5p reglează expresia citokinelor în adipocite în cazul obezității la copii. Ei au descoperit că expresia miR-122-5p era semnificativ scăzută în preadipocitele la pacienții cu sindromul Simpson-Golabi-Behmel. În plus, prin aplicarea analogilor sintetici miR-122-5p, nivelul de proteine chemokine și citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-8 și proteina mononucleară chemoatractantă 1 (MCP-1), a fost semnificativ redus, indicând faptul că creșterea expresiei miR-122-5p, poate suprima semnificativ expresia citokinelor în adipocite.

Supraexpresia miR-122-5p în preadipocitele SGBS a suprimat semnificativ expresia proteinei de legare a elementului de poliadenilare citoplasmatică 1 (CPEB1), indicând faptul că CPEB1 este o țintă directă a acestui miRNA. CPEB1 este implicată în mai multe mecanisme biochimice, cum ar fi apoptoza, diferențierea și tranziția epitelial-mezenchimală. Aceste rezultate sugerează că, miR-122-5p poate acționa ca o moleculă antiinflamatorie în cazul obezității la copii; totodată, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai exact mecanismul prin care CPEB1 facilitează secreția citokinelor [21].

Alți cercetători [22] au analizat expresia miR-19 în linia celulară 3T3-L1 - preadipocite și au comparat nivelul de miRNA din această familie cu celulele nediferențiate. Rezultatele au arătat că, expresia atât a miR-19a, cât și a miR-19b, scade semnificativ în procesul de diferențiere. Ulterior, pentru a determina efectele miR-19a și miR-19b, cercetătorii au majorat artificial expresia lor în preadipocitele 3T3-L1 și au observat o suprimare puternică a genelor adipogene/lipogene, cum ar fi Pparg, Adipoq,

Cebpa și Fasn, în timpul adipogenezei. De asemenea, studiul a sugerat că familia miR-19 poate juca un rol reglator cheie în adipogeneza țesutului adipos prin inhibarea PPAR γ . Astfel, miRNA-urile menționate anterior pot prezenta ținte terapeutice potențiale pentru diverse disfuncții ale adipogenezei [22]. Unul dintre principalii declanșatori ai dezvoltării obezității este apoptoza adipocitelor, care conduce la infiltrarea macrofagilor în țesutul adipos și, ca rezultat, la inflamație [23]. În acest context, un grup de cercetători [24] a studiat rolul expresiei miR-27a în obezitate la oameni. S-a constatat că nivelul scăzut de miR-27a în ser și în țesutul adipos atât la șoareci, cât și la oameni cu obezitate induce apoptoza în adipocite. PPAR- γ a fost identificat ca fiind principala țintă a miR-27a, ceea ce conduce la reprimarea adipocitelor [25]. Totodată, atunci când preadipocitele 3T3-L1 au fost tratate cu mimetici ai miR-27a și TNF- α , apoptoza a fost prevenită, indicând faptul că supraexpresia miR-27a exercită un efect anti-apoptotic. Prin urmare, miR-27a poate fi o nouă țintă potențială pentru tratamentul obezității și a bolilor metabolice asociate acesteia [24].

Discuții: Actualmente, obezitatea reprezintă una dintre cele mai frecvente și grave probleme de sănătate din întreaga lume. Cu toate că au fost efectuate cercetări ample și s-au depus eforturi în domeniul prevenirii și tratamentului, incidența obezității este în continuă creștere, ceea ce indică necesitatea unei înțelegeri mai profunde a patogenezei și a mecanismelor moleculare și metabolice. În ultimele decenii, s-a acordat o atenție deosebită rolului miRNA-urilor în diverse procese biologice, inclusiv metabolism, diferențierea țesuturilor și dezvoltarea bolilor. În contextul obezității, microRNA-urile devin subiectul unor cercetări active, deoarece pot regla expresia genelor implicate în metabolismul țesutului adipos, adipogeneza și procesele inflamatorii. Studiile recente indică un rol semnificativ al miRNA-urilor în dezvoltarea obezității, influențând diferențierea adipocitelor și exprimarea genelor implicate în adipogeneză. miRNA-urile precum miR-129-5p și miR-181d au fost identificate ca fiind asociate cu procesele metabolice și inflamatorii în țesutul adipos. Supraexpresia miR-129-5p a fost observată în țesutul adipos al șoarecilor obezi și la pacienții obezi, sugerându-se că ar putea servi ca biomarker în obezitate. De asemenea, miR-181d pare să posede un rol protector împotriva obezității prin reglarea metabolismului lipidic.

miR-19a și miR-19b au fost asociate cu inhibarea genelor implicate în adipogeneza țesutului adipos, dar supraexpresia miR-143 a fost asociată cu reducerea obezității prin inhibiția lipogenezei, în timp ce miR-122 a fost legat de promovarea adipogenezei prin reglarea receptorului vitaminei D3 și a factorului de transcripție SREBF1, care sunt implicați în sinteza lipidică și homeostazia colesterolului.

Deasemenea, unii compuși alimentari, cum ar fi betaína și genisteina, ar putea influența miRNA-urile și, implicit, dezvoltarea obezității. De asemenea, exosomele și substanțele chimice, precum antipirenele organofosforice,

pot contribui la patogeneza obezității, influențând expresia miRNA. Cercetarea rolului miRNA în obezitate este extrem de importantă pentru înțelegerea mecanismelor moleculare implicate în această afecțiune. Prin identificarea miRNA-urilor implicate în reglarea genelor asociate cu metabolismul lipidic, la diferite etape ale adipogenezei și inflamației, putem înțelege mai profund modul în care aceste procese sunt reglate la nivel molecular în contextul obezității, ce poate conduce la identificarea potențialelor ținte terapeutice. Acest fapt ar putea deschide noi direcții în dezvoltarea tratamentelor personalizate și precise pentru pacienții cu obezitate. **Concluzii:** 1) Rezultatele cercetărilor științifice indică un rol important al miRNA-urilor în patogeneza obezității. Studiile au atestat că modificările în expresia anumitor miRNA-uri pot influența semnificativ procesele metabolice asociate acumulării de țesut adipos, diferențierea adipocitelor și dezvoltarea reacțiilor inflamatorii. 2) Cercetările recente au demonstrat un impact semnificativ al multor miRNA în patogeneza obezității, inclusiv miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452. Prin urmare, microRNA-urile nominalizate pot reprezenta ținte terapeutice potențiale pentru diverse disfuncții ale adipogenezei. 3) Cercetările viitoare în acest domeniu ar trebui să aprofundeze înțelegerea noastră asupra microRNA-urilor specifice, a genelor lor țintă și a mecanismelor de acțiune, ceea ce ar putea conduce la dezvoltarea unor abordări terapeutice noi pentru combaterea obezității și a complicațiilor asociate. Astfel, studiul rolului microRNA-urilor deschide perspective promițătoare în medicina moleculară.

BIBLIOGRAFIE

1. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. TOUYZ, R.M. Protecting the Heart in Obesity: Role of ACE2 and Its Partners. In: *Diabetes*. 2016. Vol. 65, nr. 1, pp. 19–21. [Accessed 10 March 2024]. DOI 10.2337/DBI15-0014. ISSN:0012-1797
3. ORTEGA, F.J. et al. Targeting the Circulating MicroRNA Signature of Obesity. In: *Clinical Chemistry*. 2013. Vol. 59, nr. 5, pp. 781–792. DOI 10.1373/CLINCHEM.2012.195776. ISSN:0009-9147
4. ABENTE, E.J. et al. MicroRNAs in obesity-associated disorders. In: *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016. Vol. 589, pp. 108–119. DOI 10.1016/J.ABB.2015.09.018. ISSN:0003-9861
5. MUDHASANI, R., IMBALZANO, A.N., JONES, S.N. An Essential Role for Dicer in Adipocyte Differentiation. In: *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010. Vol. 110, nr. 4, pp. 812. DOI 10.1002/JCB.22625. ISSN:07302312
6. FU, X. et al. miR-129-5p Inhibits Adipogenesis through Autophagy and May Be a Potential Biomarker for Obesity. In: *International Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 2019. DOI 10.1155/2019/5069578. ISSN:16878345
7. ABU-FARHA, M. et al. Reduced miR-181d level

- in obesity and its role in lipid metabolism via regulation of ANGPTL3. In: *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, nr. 1. DOI 10.1038/S41598-019-48371-2. ISSN:20452322
8. DU, J. et al. Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota-driven microRNA-378a family. In: *Gut Microbes*. 2021. Vol. 13, nr. 1, pp. 1–19. DOI 10.1080/19490976.2020.1862612. ISSN:19490984
9. CHEN, X. et al. miR-143-Mediated Responses to Betaine Supplement Repress Lipogenesis and Hepatic Gluconeogenesis by Targeting MAT1a and MAPK11. In: *Journal of agricultural and food chemistry*. 2022. Vol. 70, nr. 26, pp. 7981–7992. DOI 10.1021/ACS.JAFC.2C02940. ISSN:1520-5118
10. GAN, M. et al. Genistein inhibits high fat diet-induced obesity through miR-222 by targeting BTG2 and adipor1. In: *Food & function*. 2020. Vol. 11, nr. 3, pp. 2418–2426. DOI 10.1039/C9FO00861F. ISSN:2042-650X
11. FERRANTE, S.C. et al. Adipocyte-derived Exosomal miRNAs: A Novel Mechanism for Obesity-Related Disease. In: *Pediatric research*. 2015. Vol. 77, nr. 3, pp. 447. DOI 10.1038/PR.2014.202. ISSN:15300447
12. FENG, X. et al. Integrative Analysis of Exosomal miR-452 and miR-4713 Downregulating NPY1R for the Prevention of Childhood Obesity. In: *Disease Markers*. 2022. Vol. 2022. DOI 10.1155/2022/2843353. ISSN:18758630
13. CHEN, C. et al. Mechanism and Role of the Neuropeptide LGI1 Receptor ADAM23 in Regulating Biomarkers of Ferroptosis and Progression of Esophageal Cancer. In: *Disease Markers*. 2021. Vol. 2021. DOI 10.1155/2021/9227897. ISSN:18758630
14. MCILWRAITH, E.K., LIEU, C. V., BELSHAM, D.D. Bisphenol A induces miR-708-5p through an ER stress-mediated mechanism altering neuronatin and neuropeptide Y expression in hypothalamic neuronal models. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022. Vol. 539, pp. 111480. DOI 10.1016/J.MCE.2021.111480. ISSN:0303-7207
15. WITTRISCH, S. et al. NPY1R-targeted peptide-mediated delivery of a dual PPAR α/γ agonist to adipocytes enhances adipogenesis and prevents diabetes progression. In: *Molecular Metabolism*. 2020. Vol. 31, pp. 163. DOI 10.1016/J.MOLMET.2019.11.009. ISSN:22128778
16. BENAVIDES-AGUILAR, J.A. et al. The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity and Obesity-Derived Ailments. In: *Genes*. 2023. Vol. 14, nr. 11. DOI 10.3390/GENES14112070. ISSN:20734425
17. SUN, S. et al. A network-based approach to identify protein kinases critical for regulating srebf1 in lipid deposition causing obesity. In: *Functional & integrative genomics*. 2021. Vol. 21, nr. 5–6, pp. 557–570. DOI 10.1007/S10142-021-00798-5. ISSN:1438-7948
18. SHEN, J. et al. Organophosphate Ester, 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate (EHDPP), Elicits Cytotoxic and Transcriptomic Effects in Chicken Embryonic Hepatocytes and Its Biotransformation Profile

Compared to Humans. In: *Environmental Science and Technology*. 2019. Vol. 53, nr. 4, pp. 2151–2160. DOI 10.1021/ACS.EST.8B06246/SUPPL_FILE/ES8B06246_SI_001.PDF. ISSN:15205851

19. XU, S. et al. Effects of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate exposure on the glucolipid metabolism and cardiac developmental toxicity in larval zebrafish based on transcriptomic analysis. In: *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2023. Vol. 267, pp. 109578. DOI 10.1016/J.CBPC.2023.109578. ISSN:1532-0456

20. YUE, J. et al. Downregulation of miRNA-155–5p contributes to the adipogenic activity of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate in 3T3-L1 preadipocytes. In: *Toxicology*. 2023. Vol. 487, pp. 153452. DOI 10.1016/J.TOX.2023.153452. ISSN:0300-483X

21. LI, D. et al. MiR-122–5p regulates the pathogenesis of childhood obesity by targeting CPEB1. In: *Obesity Research & Clinical Practice*. 2022. Vol. 16, nr. 3, pp. 206–213. DOI 10.1016/J.ORCP.2022.05.006. ISSN:1871-403X

22. JUIZ-VALIÑA, P. et al. MiR-19 Family Impairs Adipogenesis by the Downregulation of the PPAR γ Transcriptional Network. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, nr. 24. DOI 10.3390/IJMS232415792. ISSN:14220067

23. SPRENKLE, N.T. et al. The miR-23–27–24 clusters drive lipid-associated macrophage proliferation in obese adipose tissue. In: *Cell reports*. 2023. Vol. 42, nr. 8, pp. 112928. DOI 10.1016/J.CELREP.2023.112928. ISSN:22111247

24. LIU, L. et al. MicroRNA-27a, downregulated in human obesity, exerts an antiapoptotic function in adipocytes. In: *Endocrine Journal*. 2023. Vol. 70, nr. 6, pp. 581–589. DOI 10.1507/ENDOCRJ.EJ22-0288. ISSN:0918-8959

25. TORRES, J.L. et al. PPAR- γ Gene Expression in Human Adipose Tissue Is Associated with Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2022. Vol. 26, nr. 2, pp. 286. DOI 10.1007/S11605-021-05216-6. ISSN:18734626

26. IACOMINO, G., SIANI, A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. In: *Genes & Nutrition* 2017 12:1. 2017. Vol. 12, nr. 1, pp. 1–16. ISSN:1865-3499

Numele, prenumele: Bairamculov Azamat; Poziția, instituția: student anul VI, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel.:+37368087962, e-mail: azamat.bairamculov1@gmail.com

CZU: 616.366-003.7-06-07-089

METODELE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN SINDROMUL MIRIZZI

CUCU IVAN^{1,2}, HOTINEANU ADRIAN^{1,2}, FERDOHLEB ALEXANDRU^{1,2}, PÎRVU VICTOR^{1,2}, COTONEȚ ION^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, ² IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Introducere. Sindromul Mirizzi (SM) reprezintă una dintre cele mai nefavorabile complicații a litiazei biliare, morfologic tradusă prin compresia ductului hepatic comun sau coledoc de către calcul, cu formare de strictură la acest nivel sau o fistulă dintre colecist și căile biliare. **Scopul lucrării.** Optimizarea particularităților de diagnostic și tratament chirurgical în dependență de tipul sindromului Mirizzi. **Materiale și Metode.** Lotul total de cercetare a inclus 75 pacienți, tratați pe parcursul anilor 2000-2023 în clinica chirurgie Nr. 2, USMF „N. Testemițanu”. În 27 cazuri (36%) diagnosticul a fost stabilit preoperator, utilizând următoarele investigații: USG-75(100%) folosit în toate cazurile, ERCP-69(92%) cazuri, MRCP-18(24%) cazuri, CT cu contrast-12(16%) cazuri. Complexitatea majoră a constituit 48(64%) cazuri, unde constatarea SM a fost intraoperatorie. **Rezultate.** Tratamentul chirurgical a fost adaptat tipului de SM și a inclus efectuarea colecistectomiei și rezolvarea fistulei. Tip I-17(22,6%) pacienți, la care se apreciază o confluență dintre colecist și calea biliară principală (CBP), un început de formare a fistulei, în toate aceste cazuri s-a practicat doar colecistectomie. Tip II-28(37,3%) pacienți, defectul parietal al CBP a fost sub 1/3 din diametrul lor, s-a efectuat plastia defectului pe drenajul Kehr. Tip III-18(24%), defectul CBP a constituit 2/3 din diametru, dintre care în 12 cazuri (16%) s-a efectuat plastia CBP cu lambou vascularizat din vezicula biliară și drenarea CBP tip Robson, în alte 6 cazuri (8%) s-a efectuat hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip IV-10(13,3%), defectul parietal a fost de peste 67% din diametrul CBP, s-a efectuat exclusiv hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip V-2(2,6%) s-a efectuat drenarea CBP tip Kehr și suturarea fistulei enterice. **Concluzii.** Prevalarea tipului II de SM. Varietatea anatomică a SM necesită aplicarea metodelor imagistice sofisticate, care permite creșterea ratei stabilirii diagnosticului preoperator. SM tip IV necesită obligatoriu intervenții chirurgicale cu elemente de reconstrucții biliodigestive. **Cuvinte-cheie:** Sindrom Mirizzi, diagnostic, tratament.

Summary.**METHODS OF DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT IN MIRIZZI SYNDROME**

Introduction. Mirizzi syndrome (MS) represents one of the most unfavorable complications of gallstones, morphologically translated by the compression of the common hepatic duct or choledochus by the gallstone, with the formation of a stricture at this level or a fistula between the gallbladder and the bile ducts. **The aim of the research.** Optimizing the specifics of diagnosis and surgical treatment depending on the type of Mirizzi syndrome. **Materials and methods.** The total research batch included 75 patients, treated during the years 2000-2023 in the surgery department No. 2, USMF "N. Testemițanu". In 27 cases (36%) the diagnosis was established preoperatively, using the following investigations: USG-75(100%) used in all cases, ERCP-69(92%) cases, MRCP-18(24%) cases, CT with contrast -12 (16%) cases. The major complication constituted 48 (64%) cases, where the finding of MS was intraoperative. **Results.** Surgical treatment was adapted to the type of MS and included cholecystectomy and fistula resolution. Type I-17 (22.6%) patients, in which is appreciated a confluence between the gallbladder and the main bile duct (MBD), a beginning of fistula formation, in all these cases only cholecystectomy was performed. Type II-28(37.3%) patients, the parietal defect of MBD was below 1/3 of their diameter, plasty of the defect was performed on Kehr drainage. Type III-18 (24%), the MBD defect constituted 2/3 of the diameter, of which in 12 cases (16%) MBD plasty with a vascularized gallbladder flap and Robson-type drainage was performed, in another 6 cases (8%), anastomosis with bile duct and a loop of jejunum was performed on the Roux "Y" loop. Type IV-10 (13.3%), the parietal defect was over 67% of the CBP diameter, anastomosis with bile duct and a loop of jejunum was performed exclusively on the Roux "Y" loop. Type V-2 (2.6%) Kehr-type CBP drainage and enteric fistula suturing were performed. **Conclusions.** Prevalence of type II MS. The anatomical variety of MS requires the application of sophisticated imaging methods, which allows increasing the rate of preoperative diagnosis. MS type IV necessarily requires surgical interventions with elements of biliodigestive reconstructions. **Key words:** Mirizzi syndrome, diagnosis, treatment.

Резюме.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МИРИЦЦИ. Введение. Синдром Мирицци (СМ) представляет собой одно из

наиболее неблагоприятных осложнений желчнокаменной болезни, морфологически выражающееся сдавлением общего печеночного протока или холедоха конкрементами с образованием на этом уровне стриктуры или свища между холецистой и желчными протоками. **Цель исследования.** Оптимизация особенностей диагностики и хирургического лечения в зависимости от типа синдрома Мирицци. **Материалы и методы.** В общую партию исследования вошли 75 пациентов, проходивших лечение в 2000-2023 годах в хирургической клинике №1. 2, УСМФ «Н. Тестемицану». В 27 случаях (36%) диагноз был установлен до операции с помощью следующих исследований: во всех случаях использовано УЗИ-75 (100%), во всех случаях ЭРХПГ-69 (92%), МРТ-18 (24%), КТ с контрастность - в 12 (16%) случаях. Основное осложнение составило 48 (64%) случаев, при этом обнаружение СМ было интраоперационным. **Результаты.** Хирургическое лечение было адаптировано к типу МС и включало холецистэктомию и разрешение свища. Больным I типа - 17 (22,6%), у которых отмечается впадение желчного пузыря в общий желчный проток (ОЖП), начало формирования свища, во всех этих случаях выполнена только холецистэктомия. II тип - 28 (37,3%) больных, пристеночный дефект ОЖП составлял менее 1/3 их диаметра, пластика дефекта произведена по дренажу Кера. Тип III-18 (24%), дефект ОЖП составлял 2/3 диаметра, из них в 12 случаях (16%) выполнена пластика ОЖП васкуляризированным лоскутом желчного пузыря и дренированием ОЖП по Робсону, еще в 6 случаях (в 8%) выполнен гепатикоюноанастомоз по Y-петле Ру. Тип IV-10 (13,3%), парietальный дефект более 67% диаметра ОЖП, гепатикоюноанастомоз наложен исключительно на петлю Ру «Y». Выполнено дренирование ОЖП по Керу типа V-2 (2,6%) и ушивание кишечных свищей. **Выводы.** Распространенность синдром Мирицци II типа. Анатомическое разнообразие синдром Мирицци требует применения сложных методов диагностики, что позволяет повысить коэффициент предоперационной диагностики. Синдром Мирицци IV тип обязательно требует хирургических вмешательств с элементами билиодигестивных реконструкций. **Ключевые слова:** Синдром Мирицци, диагностика, лечение. **Introducere.** Afectarea globală a litiazei biliare reprezintă 10-20% din populația adultă, având o

repartizarea conform zonelor geografice de 15% America, Europa 5,9-21,9%, Asia 4-15%, China 3-11% [1]. Studiile ne raportează că 72% din pacienții cu litiază biliară prezintă simptome manifestate prin colică biliară sau complicații cum sunt: inflamația, obstrucția căilor biliare, perforații, fistule colecisto-biliare, colecisto-enterice, ileusul biliar [2]. Una din cele mai nefavorabile complicații a litiazei biliare este sindromul Mirizzi (SM), această entitate reprezintă o complicație tardivă și rar întâlnită în evoluția litiazei biliare, morfologic tradusă prin compresia hepato-coledocului cu formare de strictură la acest nivel sau fistulă colecisto-biliară, în unele cazuri avansate se poate asocia și cu fistulă enterică. Actulmente SM prezintă interes în chirurgia biliară din cauza simptomelor și clinicii nespecifice, deasemenea această patologie este rar întâlnită, astfel fiind dificilă aprecierea diagnosticului preoperator și determinarea tacticii de tratament [3]. Prevalența SM este de aproximativ 5,7% la nivel global, cu predominare genului feminin, acestea având valori cuprinse între 55,6-77%. În Europa SM este raportat la o valoare de 0,5%, în Asia și America incidența SM reprezintă 4,7-5,7% [4]. Conform unelor studii (Cuis 2012) prevalența SM a fost de 0,66% din 29,875 pacienți supuși colecistectomiei pentru litiază biliară.






Kehr și Ruge au fost primii care au descris această afecțiune la începutul anilor 1900, deși termenul de „Sindrom Mirizzi” nu a fost adoptat până la apariția lucrărilor efectuate de Pablo Luis Mirizzi în 1948 [5]. Conform evoluției trăsăturilor fiziopatologice, sindromul Mirizzi poate fi clasificat în mai multe tipuri determinându-se astfel 5 tipuri (tab. 1) [6].

Colica biliară, icterul, și febra sunt cele mai frecvente manifestări clinice în SM. Cel mai des pacienții descriu o anamneză de mai mulți ani, de dureri periodice la nivelul rebordului costal drept și icter tranzitoriu. Pacienții deasemenea pot prezenta colecistită acută, colangită sau pancreatită. Prezența icterului fără durere se prezintă în 40%, prezența icterului și a durerilor în 36%, prezența colangitei în 16%, și în 8% s-a raportat doar durerea [7]. În cazurile de suspexie a SM pentru diagnostic se folosește ultrasonografia (USG), colangiopancreatografia retrogradă (ERCP), rezonanța magnetică regim colangiografic (MRCP), computer tomografia (CT). Tratamentul chirurgical este o provocare pentru chirurg din cauza procentului mic de stabilirea diagnosticului preoperator, deasemenea din cauza anatomiei defectuoase locale datorită inflamației

înelungate și procesului sclerozant, prezența fistulelor colecisto-biliare sau/și enterice [8].

În chirurgia contemporană SM rămâne a fi o încercare în stabilirea diagnosticului și tacticii de tratament. Prin urmare, este foarte important optimizarea și stabilirea unui management bine definit în SM cu implementarea noilor standarde. În mod

Tabelul 1. Clasificarea sindromului Mirizzi (Csendes 2008).

Tip I 	Compresia externă a căii biliare principale (CBP)
Tip II 	Prezența fistulei colecisto-biliare ce ocupă <1/3 (33%) din diametrul CBP
Tip III 	Prezența fistulei colecisto-biliare ce ocupă 2/3(34-66%) din diametrul CBP
Tip IV 	Defect ce ocupă peste 67% din lumen sau formează o cavitate comună cu CBP
Tip V 	Oricare tip de SM cu prezența fistulei colecisto-enterice
Tip Va	Fără ileus biliar
Tip Vb	Prezența ileusului biliar

tradițional, laparotomia a fost tehnica cea mai des folosită [9]. Aceasta se datorează în mare parte siguranței sale relative în comparație cu tehnica laparoscopică care este asociată cu o rată de conversie mare (31–100%) și o incidență crescută a lezării căilor biliare, laparotomia are avantajul unei vizualizări și revizii mai bune, în ciuda naturii sale mult mai invazive, și a ratei de complicații ridicate precum și a recuperării postoperatorii mai îndelungate [10].

Abordarea laparoscopică prezintă multe avantaje, inclusiv recuperarea postoperatorie precoce cu un consum minim de resurse, prin urmare, experții recomandă limitarea abordării laparoscopice în gestionarea doar SM tip I, când inflamația și denaturarea anatomică nu este foarte severă[11]. Tehnica asistată robotică este metoda care în ultimii ani o serie de autori au subliniat importanța ei în tratamentul sindromului Mirizzi. În comparație cu laparoscopia, sistemele asistate de robot pot furniza o vizualizare mult mai detaliată cu o cameră tridimensională și chirurgii pot efectua o manipulare cu o precizie mai înaltă a țesuturilor. Mai mult tehnica asistată robotică este sigură și oferă o precizie înaltă când e nevoie de a opera fistulele colecisto-

coledociene prezente în SM. Când acesta este combinată cu tehnici endoscopice, rezultatele acestor tratamente pot fi și mai bune [12]. **Scopul cercetării.** Optimizarea particularităților de diagnostic și tratament chirurgical în dependență de tipul sindromului Mirizzi.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 75 pacienți diagnosticați cu sindromul Mirizzi, dintr-un eșantion de 18000 pacienți ce au prezentat litiază biliară, tratați pe parcursul anilor 2000-2023 în Clinica 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”. Intervalul de vârstă a cuprins limitele de la 35 până la 91 ani, repartizarea după gen fiind de 57(76%) femei și 18(24%) bărbați. Arsenalul instrumental utilizat a permis stabilirea diagnosticului preoperator în 27 cazuri (36%), metodele utilizate au fost: 1) ultrasonografia abdominală (USG), metodă de screening, folosită în toate 75 cazuri (100%) ca investigare de prima linie, deși această tehnică are o precizie de diagnostic scăzută a permis stabilire următoarelor criterii: prezența calculilor biliari sau prezența unui colecist sclero-atrofic, date despre pasajul biliar, semne de hipertensiune biliară, dilatarea căilor biliare intra și extrahepatice; 2) Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (ERCP), din totalul pacienților a fost folosită în 69 cazuri (92%), este considerat un standard de aur în diagnosticul SM. Prin această tehnică a fost posibilă vizualizarea canalelor biliare extra-hepatice și determinarea nivelului compresiei extrinseci de către calcul a CBP și dilatarea proximală de nivelul compresiei. A fost posibilă aprecierea cu exactitate prezența și localizarea fistulei. Alte avantaje au fost decompresia arborelui biliar prin papilosfincterotomie și stentare sau drenajul nazo-biliar (DNB); 3) Rezonanță magnetică nucleară regim colangiografic (MRCP), metoda a fost utilizată în 18 cazuri (24%), fiind o tehnică imagistică neinvazivă, elementele imagistice apreciate au fost: dilatarea căilor biliare, gradul de obstrucție, localizarea intra sau extra-luminală a calculilor biliari, evaluarea gradului de inflamație în jurul veziculei biliare, de asemenea, s-a apreciat orice îngustare extrinsecă a ductului biliar comun, precum și fistulele sau identificarea variantelor anatomice la nivelul arborelui biliar; 4) Tomografia computerizată cu contrast (CT), folosită în 12 cazuri (16%) fiind eficientă în detectarea cauzei și localizarea obstrucției biliare, a fost util în diferențierea portalului hepatic sau a infiltrărilor hepatice de tumori, distingerea sindromului Mirizzi de un neoplasm, astfel putând efectua un diagnostic diferențial.

Rezultate obținute. Tratamentul chirurgical este metoda electivă în tratamentul sindromului Mirizzi. În toate cazurile s-a practicat colecistectomie și rezolvarea fistulei colecisto-biliare, ajustate în strictă dependență de tipul SM. Tip I de SM a fost atestat în 17 cazuri (22,6%), în toate cazurile a fost efectuată colecistectomia, dintre care în 10 cazuri (13,3%) s-a efectuat colecistectomia laparoscopică. SM tip II a fost constatat în 28 cazuri (37,3%), s-a practicat colecistectomia subtotală cu plastia defectului CBP pe drenajul Kehr. Tip III de SM apreciat în 18 cazuri (24%), dintre care în 12 cazuri (16%) s-a efectuat plastia CBP cu lambou vascularizat din vezicula biliară și drenarea CBP tip Robson, în alte 6 cazuri (8%) cazuri s-a efectuat hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip IV de SM a fost prezent în 10 cazuri (13,3%), s-a efectuat exclusiv hepaticojejunoanastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip V, 2 cazuri (2,6%), într-un caz complicat cu ileus biliar Vb, în alt caz fără ileus Va, s-a efectuat drenarea CBP tip Kehr și suturarea fistulei enterice.

Complicații intraoperatorii atestate au fost: lezarea coledocului intraoperator în 7 cazuri (9,4%), din cauza procesului inflamator și sclerozant local, dintre care 3 cazuri (4,05%) în tip II SM, 3 cazuri (4,05%) în tip III SM, 1 caz (1,3%) în tip IV SM, operațiile s-au finisat cu drenarea și suturarea defectului coledocian. Complicații postoperatorii precoce s-au manifestat prin: peritonită biliară din cauza cedării suturilor aplicate la nivelul căilor biliare sau la nivelul drenului biliar atestat în 5 cazuri (6,7%), în 3 cazuri (4,05%) a fost redrenat calea biliară, în 2 cazuri (2,7%) s-a aplicat hepatico-jejuno anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Complicații tardive apreciate au fost: strictură la nivelul căilor biliare cu dezvoltarea blocului distal în 12 cazuri (16,2%), în 2 cazuri (2,7%) s-a efectuat CPGRE cu stentarea căii biliare principale, în 10 cazuri (13,5%) s-a aplicat hepatico-jejuno anastomoză pe ansa „Y” a la Roux.

Discuții. În prezent SM rămâne a fi o încercare pentru chirurgia biliară, în pofida faptului că există numeroase metode de tratament mai mult sau mai puțin efective. Actualmente, tot mai mulți specialiști în domeniu optează pentru metode mai puțin invazive, care sunt mai puțin dureroase, micșorează timpul de spitalizare a pacientului, induce o recuperare postoperatorie rapidă. În pofida metodelor contemporane de diagnostic, complexitatea majoră a fost atestată în 48 cazuri (64%), unde constatarea sindromului Mirizzi a fost intraoperatorie. **Concluzii.** Varietatea anatomică a sindromului Mirizzi necesită aplicarea metodelor imagistice sofisticate, care

permite creșterea ratei stabilirii diagnosticului preoperator. Metodele electiv pentru diagnosticul fistulelor colecisto-biliare a fost colangiopancreatografia retrogradă edoscopică (CPGRE) și rezonanța magnetică regim colangiografic (MRCP) oferind un procent înalt de sensibilitate și garanție în diagnosticul preoperator. A fost stabilit prevalența tipului II de sindrom Mirizzi. Obiectivele tratamentului chirurgical au fost adoptarea particularităților cazurilor, în funcție de topografia fistulei și complicațiile asociate. Sindromul Mirizzi tip IV necesită obligatoriu intervenții chirurgicale cu elemente de reconstrucții biliodigestive.

Bibliografie

1. Siregar RD, Muhar AM, Pohan DP. The role of cholelithiasis risk factors in stone types in cholelithiasis patients at Universitas Sumatera Utara Hospitals. *Bali Med J*. 2021; 1(10): 63-5.
2. Qiao T, Ma RH, Luo XB, Yang LQ, Luo ZL, et al. The systematic classification of gallbladder stones. *PloS One*. 2013; 10(8): 1-11.
3. Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs*. 2016; 4(39): 297-309.
4. Ahlawat SK, Singhanian R, Al-Kawas FH. Mirizzi syndrome. *Current treatment Options in Gastroenterology*. 2007; 10: 102-10.
5. Beltrán M.A., Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol* 2012;18:4639-50. 10.3748/wjg.v18.i34.4639.
6. Beltran MA, Csendes A, Cruces KS. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World J Surg*. 2008;32:2237–2243.
7. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi syndrome A review of literature. *Medicine*. 2018; 97(4): 1-7.
8. Zhao J, Fan Y, Wu S. Safety and feasibility of laparoscopic approaches for the management of Mirizzi syndrome: a systematic review. *Surgical Endoscopy*. 2020: 1-10.
9. Климов А.Е., Федоров А.Г., Давыдова С.В., Майзельс Е.Н. Выбор оптимального метода лечения больных с синдромом Мириizzi //Журнал Вестник РУДН. – Москва. – 2010. – С. 130 – 132.
10. Тамм Т.И., Мамонтов И.Н., Крамаренко К.А., Захарчук А.П. Возможности лапароскопического хирургического лечения больных с синдромом Мириizzi// “Вісник

Вінницького національного медичного університету” 2016, No1, Ч.2 (Т.20).

11. Kumar A, Senthil G, Prakash A, et al. Mirizzi’s syndrome: lessons learnt from 169 patients at a single center. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016;20:17–22.
12. Tung KL, Tang CN, Lai EC, et al. Robot-assisted laparoscopic approach of management for Mirizzi syndrome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:e17–21.

Numele, prenumele; Cucu Ivan, Poziția, instituția; cercetător științific, doctorand. tel.: 068251900, e-mail: ivan.cucu@usmf.md

CZU: 616.36-089.843:614.2(478)

POVARA GLOBALĂ A BOLILOR HEPATICE ȘI COMPARAȚIA DIFERITOR SCORURI PROGNOSTICE DE PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT DE FICAT.

PÎRVU VICTOR³, HOTINEANU ADRIAN³, FERDOHLEB ALEXANDRU³, TARAN NATALIA², BUGA DIANA¹, CUCU ION³, COTONEȚ ION³, PELTEC ANGELA¹

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, ²Laboratorul de Gastroenterologie, ³Disciplina chirurgie nr.II

Rezumat. Introducere. Politica de alocare a transplantului de ficat au suferit o evoluție semnificativă în ultimii ani, dezvoltarea și implimentarea de noi scoruri prognostice pe lista de așteptare se evaluează pentru a reduce decesele și de a optimiza rezultatele. Înțelegerea schimbărilor cheie în politicile de alocare a transplantului este esențială pentru transplantul de ficat. Acest editorial își propune să revizuiască în mod concis evoluția modelului pentru scorul MELD și evoluția acestuia, fiindcă se referă la distribuția transplantului de ficat. **Scopul cercetării.** Aplicarea de noi scoruri prognostice la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, pentru de a reduce decesele și de a optimiza rezultatele din lista de așteptare pentru transplant de ficat. **Materiale și metode:** În cadrul studiului transversal de cohortă am evaluat 265 de pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani, incluși pe lista de așteptare pentru transplant hepatic în perioada februarie 2013-ianuarie 2023. În baza parametrilor de

laborator, am calculat scorurile prognostice MELD, MELD-Na, MESO Index, UKELD, iMELD, refitMELD, refitMELD-Na, upMELD, MELD 3.0. Astfel, pentru a evalua eficacitatea scorurilor ca modele prognostice a mortalității în primele 90 de zile de la listare, am folosit analiza ROC, calculând aria de sub curbă, sensibilitatea și specificitatea scorurilor. **Rezultate:** 39 de pacienți (34%) au decedat (bărbați 28, femei 21, cu vârsta medie 48 ani) pe lista de așteptare a transplantului de ficat în termen de 90 de zile de la includere în listă. Însă scorul MELD 3.0, a avut cele mai bune performanțe prognostice acceptabile cu zonele aflate sub Roc-curbe (AUROC = 0,836). Toate scorurile au atins un scor mediu de calitate de 75,1%. La 51,66 % din pacienți s-a înregistrat totuși o creștere a punctajului scorului prognostic, decât ilustrează scorul MELD. **Concluzii:** Astfel, scorul MELD 3.0 ar putea fi un scor pentru viitor care ar prezice în mod eficient mortalitatea pe termen scurt în rândul pacienților cu ciroză hepatică și abordează în mod specific disparitățile existente între bărbați și femei pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. **Cuvinte-cheie:** transplant de ficat, ciroză hepatică, lista de așteptare

Summary. The global burden of liver disease and comparison of different prognostic scores on the liver transplant waiting list. Introduction. Liver transplant allocation policy has undergone significant evolution in recent years, the development and implementation of new prognostic scores on the waiting list is being evaluated to reduce deaths and optimise outcomes. Understanding key changes in transplant allocation policies is essential for liver transplantation. This editorial aims to concisely review the evolution of the model for the MELD score and its evolution as it relates to the distribution of liver transplantation. **The aim of research** application of new prognostic scores in patients with decompensated liver cirrhosis to reduce deaths and optimise liver transplant waiting list outcomes. **Materials and Methods.** In the cross-sectional cohort study we evaluated 265 patients with chronic liver disease, aged 18-65 years, on the waiting list for liver transplantation between February 2013 and January 2023. Based on laboratory parameters, we calculated prognostic scores MELD, MELD-Na, MESO Index, UKELD, iMELD, refitMELD, refitMELD-Na, upMELD, MELD 3.0. Thus, to assess the effectiveness of the scores as prognostic models of mortality in the first 90 days after listing, we used ROC analysis, calculating the area under the curve, sensitivity and specificity of the scores. **Results.** 39

patients (34%) died (28 men, 21 women, average age 48 years) on the liver transplant waiting list within 90 days of inclusion on the list. However MELD score 3.0, had the best acceptable prognostic performance with areas below Roc-curbe (AUROC = 0.836). All scores achieved an average quality score of 75.1%. In 51.66% of patients, however, there was an increase in the prognostic score than the MELD score. **Conclusion.** Thus, the MELD 3.0 score could be a score for the future that would effectively predict short-term mortality among patients with liver cirrhosis and specifically address disparities between men and women on the liver transplant waiting list. **Key words.** liver transplant, liver cirrhosis, waiting list.

Резюме. Глобальное бремя заболеваний печени и сравнение различных прогностических оценок в листе ожидания трансплантации печени. Введение. В последние годы политика распределения трансплантатов печени претерпела значительные изменения. В настоящее время проводится оценка разработки и внедрения новых прогностических показателей в листе ожидания с целью снижения смертности и оптимизации исходов. Понимание ключевых изменений в политике распределения трансплантатов имеет важное значение для трансплантации печени. Целью данной редакционной статьи является краткий обзор эволюции модели оценки MELD и ее изменения, связанного с распределением трансплантатов печени. **Цель исследования.** Применение новых прогностических баллов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени для снижения смертности и оптимизации результатов в листе ожидания трансплантации печени. **Материалы и методы.** В перекрестном когортном исследовании мы оценили 265 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте 18-65 лет, находившихся в листе ожидания на трансплантацию печени с февраля 2013 года по январь 2023 года. На основании лабораторных показателей были рассчитаны прогностические баллы MELD, MELD-Na, индекс MESO, UKELD, iMELD, refitMELD, refitMELD-Na, upMELD, MELD 3.0. Таким образом, для оценки эффективности оценок как прогностических моделей смертности в первые 90 дней после включения в список мы использовали ROC-анализ, рассчитывая площадь под кривой, чувствительность и специфичность оценок. **Результаты.** 39 пациентов (34%) умерли (28 мужчин, 21 женщина, средний возраст 48 лет) в

листе ожидания трансплантации печени в течение 90 дней после включения в список. Однако показатель MELD 3,0 имел наилучшую приемлемую прогностическую эффективность с областями ниже Roc-кривые (AUROC = 0,836). Средняя оценка качества по всем шкалам составила 75,1 %. Однако у 51,66 % пациентов прогностическая оценка была выше, чем оценка по шкале MELD. **Выводы.** Таким образом, оценка MELD 3.0 может стать показателем будущего, который будет эффективно прогнозировать краткосрочную смертность среди пациентов с циррозом печени и конкретно решать проблему неравенства между мужчинами и женщинами в листе ожидания трансплантации печени. **Ключевые слова:** Трансплантация печени, цирроз печени, лист ожидания

Introducere. Decesele cauzate de ciroză au constituit 2,4% (interval, 2,3%–2,6%) din totalul deceselor la nivel global în 2017, comparativ cu 1,9% (interval, 1,8–2,0%) în 1990, cu 10,6 milioane (interval, 10,3–10,9 milioane) cazuri predominante de ciroză decompensată în 2023. Prevalența standardizată în funcție de vîrstă a cirozei decompensate a crescut de la 110,6 (interval, 108,0-113,0) la 100.000 de locuitori în 1990 la 132,5 (interval, 128,6-136,2) la 100.000 de locuitori în 2023.

La nivel global, în 2023, 31,5% din decesele cauzate de ciroză la bărbați au fost cauzate de hepatita B, 25,5% de hepatita C, 27,3% de boala hepatică asociată alcoolului (BHA), 7,7% de boala hepatică grasă nealcoolică (NAFLD) și 8,0% din alte cauze. Femeile au avut o proporție mai mare de decese prin ciroză din cauza NASH (11,3%) și alte cauze (17,3%) decât bărbații, dar o proporție mai mică din cauza VHB (24,0%) și ALD (20,6%) [1]. Povara mare și în creștere a cirozei sporește nevoia de transplant hepatic (TH). În 2021, au fost efectuate 34.694 de transplanturi de ficat la nivel global, o creștere de 6,5% față de 2020 și o creștere de 20% față de 2015 (vii sau decedați) [2]. Utilizarea donatorilor vii, donarea după decesul circulator (DCD) și donatorii cu criterii extinse reprezintă mijloace importante de extindere a fondului de donatori. În Statele Unite (SUA), numărul de TH a crescut cu aproximativ 18% în ultimii 5 ani. Deși TH de la donator decedat reprezintă mai mult de 90% din TH în lumea occidentală, în multe țări asiatice, majoritatea transplanturilor sunt TH donator viu (THDV) [3].

În SUA, doar 4,3% dintre TH au folosit donatori vii în 2020, deși atât donatorul decedat, cât și, într-o măsură mult mai mică, THDV în SUA a crescut.

Etiologiile cirozei care conduc la TH diferă în funcție de regiune din lume și se schimbă în timp. În ciuda progreselor înregistrate în tratamentul hepatitei B și C, hepatita virală rămîne principala cauză a cirozei și a cancerului hepatic în Asia de Sud-Est, Africa și regiunile est-mediteraneene[4]. În SUA și Europa, scăderi dramatice ale virusului hepatitei C (HCV) ca indicație pentru TH au fost observate din 2014, cînd au devenit disponibile antivirale cu acțiune directă (AAD) [5].

BHA este cea mai frecventă indicație pentru TH în Europa și, în ultimii ani, a devenit cea mai frecventă indicație în SUA [6]. La nivel global, proporția TH efectuată pentru complicațiile legate de NAFLD este mai mică decît hepatita virală și BHA, dar această indicație este în creștere rapid și anticipat că va deveni cea mai comună indicație pentru TH în multe țări în următorul deceniu [7]. În SUA, proporția de TH pentru steatohepatita nealcoolică (NASH) a crescut de la 2,5% în 2004 la 20,4% în 2023, în Europa, de la 1,2% în 2002 la 8,4% în 2023; iar în Japonia, de la 2% în 2007 la 11,5% în 2023 [8].

Politici de alocare a grefei hepatice. În contextul unei insuficiențe cronice de organe, în ultimele decenii au fost depuse eforturi pentru a perfecționa politicile de alocare, cu scopul de a minimiza mortalitatea pe lista de așteptare, oferind în același timp garanția unei supraviețuiri excelente post-transplant [9]. În 2002, scorul Model of End-Stage Liver Disease (MELD) a fost propus ca sistem de bază pentru alocarea organelor și implementat mai întîi în SUA, apoi în majoritatea țărilor occidentale—Scorul MELD, o măsură obiectivă care încorporează 3 valori cantitative (creatinina serică, raportul internațional normalizat [INR] și bilirubina serică), s-a dovedit a fi un predictor bun a mortalității pe termen scurt la pacienții cu ciroză, inclusiv candidații pentru TH [10].

Variind de la 6 la 40, MELD permite clasarea precisă a pacienților din populații mari într-o manieră verificabilă și auditabilă, o problemă majoră pentru agențiile de reglementare. În paralel cu scorul MELD, au fost dezvoltate diverse sisteme de alocare pentru a prioritiza pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC), iar ajustări au fost făcute periodic pentru a asigura echitatea între ciroza în stadiu terminal și HCC prin modificarea punctelor suplimentare acordate pacienților cu HCC [11]. Încorporarea sodiului seric în MELD (MELD-Na) a oferit o îmbunătățire modestă a preciziei predicției mortalității pe lista de așteptare și a fost adoptat ca o parte standard a scorului MELD în SUA în 2016. Scorul MELD are limitări recunoscute [12]. Deși impactul prognostic al funcției renale

afectate în ciroză este binecunoscut, utilizarea creatininei serice ca marker al funcției renale este inexactă, precum și ecuațiile care utilizează creatinina pentru a estima rata de filtrare glomerulară [13].

Utilizarea ratelor măsurate de filtrare glomerulară ajută la depășirea inexactităților, dar măsurarea clearance-ului agenților exogeni este costisitoare, consumatoare de timp și nepractică pentru utilizarea de rutină [14]. S-au făcut eforturi pentru a dezvolta mai multe ecuații „orientate spre ciroză” și, deși mai precise decât ecuațiile derivate din populația generală. Nu există un consens asupra cărui ar trebui să servească drept referință. Femeile, din cauza masei musculare mai mică, au creatinina serică mai mică decât bărbații pentru același grad de disfuncție renală, impactând negativ scorurile MELD [15].

Adăugarea de sodiu seric la MELD în SUA în 2016, sa îmbunătățit modest acuratețea predicției mortalității la 3 luni, în special la pacienții cu ascită. O preocupare este că sodiul seric poate fi ușor manipulat cu diuretice [16]. Utilizarea INR în calculul scorului MELD este, de asemenea, controversată. INR variază în funcție de reactivul de tromboplastină utilizat, de tipul dispozitivului de măsurare a INR și de indicele internațional de sensibilitate ales [17].

INR este evident părtinitor la pacienții cărora li se administrează antagoniști ai vitaminei K, cum ar fi cei cu tromboză de venă portă, care pot fi supra-prioritizate în mod artificial. În cele din urmă, scorul MELD a fost dezvoltat atunci când hepatita cronică C a fost indicația principală pentru TH [18]. Acești pacienți au avut tendința de a avea niveluri ridicate de bilirubină, posibil din cauza unui proces inflamator intrahepatic persistent. Odată cu o schimbare a etiologiei cirozei, inclusiv mai mult cu ciroză legată de NASH ponderea acordată bilirubinei în scorul MELD existent a fost pusă la îndoială [19].

Astfel, au continuat perfecționarea predicției mortalității pe lista de așteptare, cu o propunere recentă pentru MELD 3.0, care include 2 noi variabile, sexul și albumina, și dă mai puțină greutate creatininei și mai multă greutate bilirubinei [20]. Deși măsurile obiective sunt importante pentru a reduce distorsiunile, unele complicații ale cirozei precum hidrotoraxul refractar, encefalopatia severă sau sindromul hepatopulmonar reprezintă indicații excelente pentru TH, dar mulți dintre acești pacienți pot avea scoruri MELD scăzute, limitând accesul la TH [21]. În cele din urmă, sarcopenia și fragilitatea s-au dovedit a avea valoare prognostică independentă în ciroză și influențează supraviețuirea post-TH și astfel

sunt relevante în determinarea inutilității TH. Insuficiența hepatică acută pe cronică (ACLF) reprezintă ciroza complicată de insuficiență de organ extrahepatică [22]. Deși, în absența TH, mortalitatea este foarte mare, se pot obține rezultate bune cu TH „de salvare”, cu rate de supraviețuire la 1 an depășind 80% la pacienții selectați. Rata ridicată a mortalității este legată de insuficiența de organe multiple care poate să nu fie surprinsă de scorul MELD, cu excepția insuficienței renale [23].

Creșterea numărului organelor donate. La nivel global, cererea de organe depășește cu mult oferta. Consecința tristă a acestei disparități între nevoia de organe și disponibilitatea este că mulți pacienți mor pe lista de așteptare în fiecare an. În SUA, 1 din 4 pacienți care sunt listați pentru LT fie decedează pe lista de așteptare (12%), fie se îmbolnăvesc prea mult pentru a fi supuși TH (13%) [24]. Extinderea TH a donatorilor vii rămâne un obiectiv în țările în care predomină scăderea TH a donatorilor, cum ar fi America de Nord și Europa, dar mijloacele de creștere a donatorilor decedați disponibili prin reducerea ratelor de eliminare a organelor reprezintă un alt mijloc important de extindere a donatorilor [25].

Scopul cercetării. Aplicarea de noi scoruri prognostice la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, pentru de a reduce decesele și de a optimiza rezultatele din lista de așteptare pentru transplant de ficat.

Materiale și metode: În studiu clinic transversal de cohortă au fost incluși 265 de pacienți, cu vîrsta cuprinsă între 18 – 65 de ani, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2023. Diagnosticul de ciroză hepatică s-a bazat pe constatările caracteristice, inclusiv ciroză hepatică, scăderea nivelului de albumină serică și creșterea nivelului de globulină serică, constatări tomografice computerizate sau ultrasonografice ale suprafeței hepatice nodulare, ecogenitatea grosieră a parenchimului hepatic, splina mărită și/sau ascita și detectarea varicelor esofagiene prin endoscopie [17]. Toți pacienții au avut o stare de supraviețuire cunoscută la 3 luni de măsurare hemodinamică. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut anterior aplicat șunt portosistemic intrahepatic transjugular. Însă, o bună parte au avut tromboză de venă portă, anterior au suportat episoade hemoragie variceală activă, encefalopatie hepatică, carcinom hepatocelular, au efectuat terapie antivirală specifică (interferon sau lamivudină), infecție activă și utilizarea de b-blocante sau medicamente vasoactive la înscrierea în studiu. Scorul MELD a fost calculat

folosind următoarea ecuație: $3,8 \log_e(\text{bilirubină mg/dl}) + 11,2 \log_e(\text{INR}) + 9,6 \log_e(\text{creatinină mg/dl}) + 16,43$ (3). Pentru a evita scorurile negative, valorile de laborator mai mici de 1mg/dl au fost rotunjite la 1. Valoarea maximă a creatininei a fost de 4mg/dl. Indicele MESO, definit prin următoarea ecuație, a fost dezvoltat pentru a evalua capacitatea

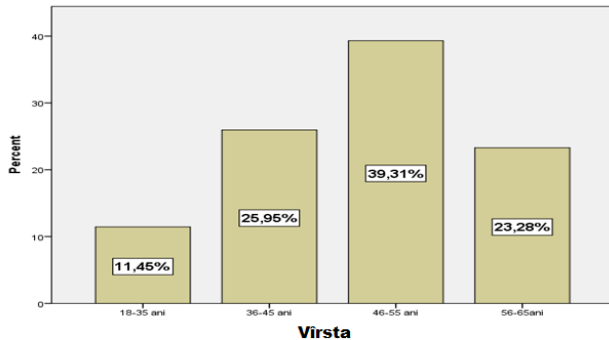


Figura 1. Distribuția pe vârstă a pacienților incluși în lista de așteptare (%)

prognostică în ciroză: Indicele MESO $\frac{1}{4}$ ÷ scorul MESO = $SNa \cdot mEq/l \cdot 10$. Scorul MELD-Na, recent introdus, a fost calculat pentru comparație [26, 32]. Ecuația MELD-Na s-a bazat pe MELD și SNa: $MELD \cdot 11,59 + (135 - SNa)$, cu un SNa maxim și minim de 135 și, respectiv, 120mEq/l. Etiologia care stă la baza cirozei hepatice a fost atribuită infecției cu virusul hepatitei B (HBV) dacă pacienții erau seropozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B și atribuită infecției cu virusul hepatitei C (HCV) dacă pacienții erau seropozitivi pentru anticorpii împotriva VHC printr-un test imunoenzimatic de a doua generație [27, 33, 34]. Analiza statistică. Testul χ^2 sau testul Fisher's exact (cu două cozi) a fost utilizat pentru datele categorice, iar testul Mann-Whitney ranked sum a fost utilizat pentru datele continue. Analiza de corelație Pearson sau Spearman a fost utilizată pentru a estima corelația dintre datele continue sau categorice atunci când a fost cazul. Pentru a evalua capacitatea indicilor scorurilor de a prezice riscul de deces, analiza noastră a fost efectuată prin măsurarea concordanței (statistica κ) echivalentă cu aria de sub curba caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC). Compararea ariei de sub curba ROC (AUC) a fost realizată utilizând metoda lui Hanley și McNeil [28, 29]. Rezultatul a fost evaluat ca mortalitate la 3 luni. Cele mai bune cutoffs pentru a prezice mortalitatea la 3 luni au fost determinate în curbele ROC și aceste cutoffs optimizate au fost utilizate pentru a evalua capacitatea de predicție a acestor variabile. Pentru analiza supraviețuirii, distribuția supraviețuirii a fost estimată în conformitate cu metoda Kaplan-Meier. Factorii care au fost semnificativ asociați cu supraviețuirea pe termen

lung în analiza univariată au fost ajustați cu ajutorul modelului Cox proportional hazard pentru a determina riscul relativ al indicelui MESO [30, 31]. Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând SPSS pentru Windows versiunea 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și MEDCALC pentru Windows versiunea 4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgia). Pentru toate testele, un $p < 0,05$ a fost considerat ca fiind semnificativ din punct de vedere statistic.

Rezultate. Mediana vârstei a pacienților din lotul de studiu a fost de $50,00 \pm 9,97$ ani. Cel mai tânăr pacient având vârsta de 18 ani, iar cel mai senil fiind de 65 ani. Repartizându-i pe grupe de vârstă, se observă că cei mai mulți pacienții incluși în lista de așteptare au fost cu vârstă cuprinsă între 46-55 ani (39,31%), având diferențe semnificative statistic între grupele de vârstă comparate (11,45% cu vârsta 18 (figura 1). Astfel, remarcăm că 35 ani vs 39,31% - cei de 46- 55 ani , $p < 0,001$).

Majoritatea pacienților (76,7%) incluși în lista de așteptare sunt în vârstă aptă de muncă, ce are un impact socio-economic important și explică necesitatea optimizării programului național de transplant în vederea creșterii numărului de intervenții chirurgicale pentru transplant hepatic. Repartiția pe gen în lotul de studiu a arătat o pondere în aproximație egală între bărbați și femei: femei - 111 (41,88%) (IC 95% - 35,9 – 48,1), care reflectă faptul că boala hepatică în stadiul terminal afectează în egală măsură ambele sexe.

În studiul nostru, de evaluare a calității scorurilor prognostice s-a aplicat datele de laborator în urma cărora au fost calculate zece scoruri prognostice la pacienții din lotul studiat: MELD, MELD-Na, MELD 3.0, iMELD, MELD-AS, MESO-Index, UKELD, refit MELD, refit MELD Na, up MELD. Evaluarea calității modelelor de prognostic investigate a fost efectuată folosind instrumentul de evaluare a calității pentru modelele de prognostic pentru primele 90 de zile de la listare pentru transplant de ficat. La evaluarea scorului MELD mediana la pacienții incluși în studiu (tabelul 1), a constituit $16,14 \pm 5,15$ (7,79-37,72 puncte). Valoarea medie a scorului MELD-Na a fost de $19,17 \pm 5,38$ (9,36-38,46 puncte). Valoarea scorului MELD 3.0 care determină discrepanța între bărbați și femei a fost de $17,46 \pm 6,68$ (6,49-40,24 puncte). Scorul i MELD-ul ce ia în calcul și vârsta recipientului a obținut o medie mai înaltă comparativ cu MELD și MELD-Na, fiind de $72,40 \pm 11,37$ (34,84-106,22 puncte). Valorile scorului MELD-AS au fost mai ridicate de asemenea din cauza coeficienților din formulă $26,11 \pm 6,07$ (16,79-46,71 puncte). Cel mai

mic scor mediu a fost raportat la MESO-Index: $1,18 \pm 0,41$ (0,59-2,97 puncte), luând în considerare formula sa de calcul cu coeficienții modifi cați. Versiunea britanică a scorului MELD – UKELD-ul a obținut o valoare medie de $56,20 \pm 4,45$ (46,27-71,35 puncte). Scorul refit MELD a prezentat o valoare de $16,49 \pm 4,99$ (7,88-36,38 puncte). Scorul upMELD a prezentat următoarele valori $3,78 \pm 0,69$ (2,78-6,65 puncte).

Tabelul 1. Scorurile prognostice calculate la pacienții din lista de așteptare pentru TH.

Scoruri prognostice (puncte), mediana \pm SD, (min-max)	Valori
MELD	$16,14 \pm 5,15$ (7,79-37,72)
MELD-Na	$19,17 \pm 5,38$ (9,36-38,46)
MELD 3.0	$17,46 \pm 6,68$ (6,49-40,24)
i MELD	$72,40 \pm 11,37$ (34,84-106,22)
MELD-AS	$26,11 \pm 6,07$ (16,79-46,71)
MESO-Index	$1,18 \pm 0,41$ (0,59-2,97)
UKELD	$56,20 \pm 4,45$ (46,27-71,35)
refit MELD	$16,49 \pm 4,99$ (7,88-36,38)
refit MELD-Na	$14 \pm 4,17$ (12,42-22,73)
up MELD	$3,78 \pm 0,69$ (2,78-6,65)

Curba AUROC a devenit cea mai frecventă analiză statistică efectuată în studiile de validare și indică o capacitate excelentă de a prezice rezultatul. Pentru a evalua eficacitatea scorurilor ca modele prognostice a mortalității timpurii până la TH, am folosit analiza ROC, calculând aria de sub curbă. Astfel, în urma analizei Curbei ROC, pentru cele 10 scoruri cea mai mare arie de sub curbă ROC a fost observată pentru scorul MELD 3.0 (figura 13) $0,790$ ($0,694-0,885$) valoarea p fiind mai mică de $0,005$ ceea ce semnifică că modelul este bun pentru aplicare în practica clinică și este semnificativ statistic, fiind un scor care exclude discrepanța dintre genul masculin și feminin, astfel asigură o mai bună distribuție a grefelor hepatice.

Următorul a fost scorul UKELD-ul care s-a remarcat ca al doilea scor semnificativ statistic în studiul dat calculat prin analiza ROC, AUC – $0,778$

($0,679-0,877$), $p < 0,005$. Scorul refit MELD a obținut o AUC de $0,776$ ($0,676-0,877$), $p < 0,005$. Pentru scorul MELD Na aria a prezentat $0,772$ ($0,673-0,872$), $p < 0,005$. Scorul upMELD aria a determinat $0,769$ ($0,665-0,873$), $p < 0,005$. Scorul MESO Index a prezentat aria de $0,767$ ($0,665-0,870$), $p < 0,005$. Scorul MELD a obținut o valoare de $0,762$ ($0,658-0,866$), $p < 0,005$. iMELD a obținut o valoare de $0,711$ ($0,603-0,820$), valoarea lui $p < 0,005$. Scorul MELD AS a obținut o valoare de $0,373$ ($0,261-0,484$), valoarea lui p de $0,037$ fiind ne semnificativ statistic. Scorul refit MELD Na a obținut cea mai mică arie $0,352$ ($0,231-0,474$), iar valoarea lui p a fost $0,016$, fiind ne semnificativ statistic. Scorul MELD 3.0 a obținut cea mai bună sensibilitate medie de $88,2\%$, din 34 de pacienți decedați în mai puțin de 90 de zile. Cut-off-ul pentru scorul MELD 3.0 a fost de $19,5$, iar 30 de pacienți au avut scorul MELD 3.0 mai mare de $19,5$. Specificitatea de asemenea cea mai bună care a fost de 50% , la 66 de pacienți care au decedat mai târziu de 90 de zile, 33 de pacienți au avut scorul MELD 3.0 mai mic de $19,5$, cu cât scorul a fost mai mic de $19,5$, astfel mai puțini au decedat. Valoarea predictivă pozitivă pentru MELD 3.0 a fost destul de înalt – $47,6\%$, din totalul pacienților 63 care au avut scorul MELD 3.0 mai mare $19,5$, iar 30 de pacienți au decedat în mai puțin de 90 zile, iar Valoarea predictivă negativă – $89,2\%$, din 37 de pacienți care au avut MELD 3.0 mai mic de $19,5$, iar 33 de pacienți au decedat mai târziu de 90 de zile. **Concluzie.** Astfel, în studiul nostru de validare a scorurilor prognostice, scorul MELD 3.0 fost semnificativ mai bun la prezicerea mortalității în primele 90 de zile pe lista de așteptare în comparație cu restul scorurilor. Curba AUROC pentru mortalitate la 3 luni s-a apropiat de $0,80$ ceea ce indică faptul că este un test de prognostic bun pentru prezicerea mortalității pe termen scurt pe lista noastră de așteptare.

Bibliografie

1. Olthoff KM, Brown RS Jr, Delmonico FL, et al. Summary report of a national conference: evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2023, Washington, DC, USA. Liver Transplant 2004; 10(10 Suppl. 2): A6–22.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2021; 33: 464–70.
3. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. The United network for organ sharing liver disease severity score committee. Model for end-stage liver

- disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2023; 124: 91–6.
4. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2018; 40: 897–903.
 5. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2020; 41: 353–8.
 6. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis: portal hypertension. *J Hepatol* 2020; 32: 141–56.
 7. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 2021; 346: 1056–9.
 8. Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2020; 31: 1061–7.
 9. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2020; 32: 930–4.
 10. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacologic treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2023; 37: 902–8.
 11. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 2018; 99: 1041–7.
 12. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the rennin–angiotensin–aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 78: 92–9.
 13. Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilatation and sodium retention in prehepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 2017; 102: 931–5.
 14. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2020; 41: 32–9.
 15. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplant* 2020; 11: 336–43.
 16. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2017; 40: 802–10.
 17. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *J Hepatol* 2018; 42: 826–32.
 18. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2016; 130: 1652–60.
 19. Tsai YT, Lee FY, Lin HC, et al. Lack of effect of isosorbide-5- mononitrate on hepatic hemodynamics in HBsAg-positive cirrhosis. *Hepatology* 2015; 10: 283–7.
 20. Lin HC, Tsai YT, Yang MC, et al. Haemodynamic effects of a combination of propranolol and clonidine in patients with post-hepatic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 10: 281–6.
 21. Lebrec D, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous (transjugular) liver biopsy: an experience based on 100 biopsies. *Am J Dig Dis* 2018; 23: 302–4.
 22. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 2018; 148: 839–43.
 23. Wang VS, Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2023; 24: 1–8.
 24. Ripoll C, Banares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology* 2021; 42: 793–801.
 25. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2022; 52: 134–9.
 26. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child–Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2022; 36: 494–500.
 27. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al.

Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2022; 98: 1167–74.

28. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, *et al.* A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transplant* 2016; 12: 1049–61.

29. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162: 323–8.

30. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2020; 32(Suppl.): 157–70.

31. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transplant* 2020; 9: 12–8.

32. Huo TI, Lin HC, Lee FY, *et al.* Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. *Liver Int* 2020; 26: 55–61.

33. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1395–9.

34. Huo TI, Lin HC, Wu JC, *et al.* Different model for end-stage liver disease score block distributions may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation* 2017; 80: 1414–8.

Numele, prenumele; Pîrvu Victor, Poziția, instituția; Dr. șt. med., tel.:069342445, E-mail:victor.pirvu@usmf.md

CZU: [616.329/.33-008.17+616-056.52]-008.9-053.9

MODIFICĂRILE METABOLICE LA VÂRSTNICII CU COMORBIDITATEA BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ȘI OBEZITATE

STOICA MIHAELA¹, MUNTEANU ECATERINA¹, SILVESTRU ANASTASIA¹,

SASU DIANA¹, SÂRBU OXANA¹, BOUR NINEL², SCURTU ALINA³, SCORPAN ANATOLIE¹, ISTRATI VALERIU¹

¹Disciplină Medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău, Republica Moldova, ³Spitalul Raional or. Râbnîța, Republica Moldova

Rezumat. Introducere. Îmbătrânirea populației este o problema economică importantă. S-a estimat că în 2030, aproximativ 21% din populație va avea vârsta peste 65 de ani. La vârstnici, prevalența Bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) este foarte frecventă printre bolile gastrointestinale, care se manifestă prin mai puține simptome, dar cu evoluție și complicații mai severe, care pot pune viața pacientului în pericol. **Materiale și metode.** Studiul prezentat a inclus 70 de pacienți cu vârsta ≥ 60 de ani și cu diagnosticul de BRGE, care au urmat tratamentul în secția Gastroenterologie a IMSP Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății, clinica nr. 2 pe parcursul anilor 2021-2023. **Rezultate.** Studiul demonstrează o legătură strânsă a BRGE la pacienții cu vârsta ≥ 60 de ani cu o prevalență mai mare la sexul feminin de 24,28% comparativ cu cel masculin de 15,71%. Obezitatea gr. I fiind un alt factor de risc care a fost determinat în 25,71% la sexul feminin și 22,8% la cel masculin. Endoscopic esofagita a fost stabilită la ambele sexe cu o prevalență de 94,2%, iar steatoza hepatică ultrasonografică a fost determinată în 77% de cazuri. Modificările metabolice precum: hiperglicemia, valori crescute ale acidului uric și a lipidogramei au avut prevalența de 62,85%, 35,72% și respectiv 62%. **Concluzii.** Obezitatea, steatoza hepatică și dereglările metabolice precum hiperglicemia, valorile crescute ale acidului uric și a lipidogramei afectează fiziologia sfincterului esofagian inferior prin dezvoltarea sau/și agravarea simptomelor BRGE. **Cuvintele cheie.** BRGE, obezitate, metabolism.

Summary.

METABOLIC CHANGES IN THE ELDERLY WITH COMORBIDITY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND OBESITY

Introduction. Population aging is an important economic problem. It has been estimated that in 2030, approximately 21% of the population will be over 65 years of age. Among the elderly, the prevalence of

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is very common among gastrointestinal diseases, manifesting with fewer symptoms but with more severe progression and complications, which can endanger the patient's life. **Materials and methods.** The presented study included 70 patients aged ≥ 60 years and diagnosed with GERD, who underwent treatment in the Gastroenterology section of the IMSP Clinical Hospital of the Ministry of Health, clinic no. 2 during the years 2021-2023. **Results.** The study demonstrates a strong association of GERD in patients aged ≥ 60 years old with a higher prevalence in females at 24.28% compared to males at 15.71%. Grade I obesity was another risk factor determined in 25.71% of females and 22.8% of males. Endoscopic esophagitis was established in both sexes with a prevalence of 94.2%, while ultrasonographic hepatic steatosis was determined in 77% of cases. Metabolic changes such as hyperglycemia, elevated uric acid levels, and abnormal lipid profiles had a prevalence of 62.85%, 35.72%, and 62%, respectively. **Conclusions.** Obesity, hepatic steatosis, and metabolic disorders such as hyperglycemia, elevated uric acid levels, and abnormal lipid profiles affect the physiology of the lower esophageal sphincter by developing and/or worsening GERD symptoms.

РЕЗЮМЕ.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГАСТРОПИЩЕВОДНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Введение. Старение населения является важной экономической проблемой. По оценкам, в 2030 году примерно 21% населения будет старше 65 лет. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у пожилых людей очень часто встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая проявляется меньшим количеством симптомов, но с более тяжелым течением и осложнениями, что может поставить под угрозу жизнь пациента. **Материалы и методы.** В представленное исследование включены 70 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с диагнозом ГЭРБ, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении Клинической больницы ИМСП Минздрава, поликлиника № 1 им. 2 в течение 2021-2023 годов. **Результаты.** Исследование демонстрирует тесную связь ГЭРБ у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с более высокой распространенностью у женщин (24,28%) по сравнению с мужчинами (15,71%). Ожирение гр. I

— еще один фактор риска, который определялся у 25,71% женщин и 22,8% мужчин. Эндоскопический эзофагит установлен у обоих полов с распространенностью 94,2%, а ультразвуковой стеатоз печени определен в 77% случаев. Метаболические изменения, такие как гипергликемия, повышение показателей мочевой кислоты и липидограммы, имели распространенность 62,85%, 35,72% и 62% соответственно. **Выводы.** Ожирение, стеатоз печени и метаболические нарушения, такие как гипергликемия, повышенные показатели мочевой кислоты и липидограммы, влияют на физиологию нижнего пищеводного сфинктера, развивая и/или усугубляя симптомы ГЭРБ. **Ключевые слова.** ГЭРБ, ожирение, обмен веществ.

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o tulburare digestivă foarte frecventă la nivel mondial. În 2019 au existat 783,95 milioane de cazuri de BRGE la nivel global și această cifră este în continuă creștere [1]. Prevalența BRGE în Republica Moldova constituie 17,4% și corespunde cu media în țările Europei (M=18,6% cu dispersia de la 7,7% Italia, până la 36,0% Danemarca) și are o dispersie de la 15,0% la nordul Moldovei, până la 21,2% la sudul țării [2]. Locke și colab. raportează în studiul său o prevalență de 32-43% pentru pacienți cu BRGE fără esofagită stabilită endoscopic și o rată de 60% pentru pacienții cu diagnosticul endoscopic al esofagitei [3].

Îmbătrânirea populației este o problema economică importantă, iar estimările efectuate ne arată că în 2030, aproximativ 21% din populație va avea vârsta peste 65 de ani. La vârstnici, BRGE este subdiagnosticată, de obicei din cauza terapiei cronice cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) prescrisă ca protecție pentru alte medicamente, cum ar fi medicamentele antiplachetare și antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) [4]. Modificările metabolice la persoanele în vârstă pot afecta simptomele BRGE. Odată cu înaintarea în vârstă, există o scădere a tonusului sfincterului esofagian inferior (SEI), astfel crește frecvența episoadelor de reflux acid și la exacerbară simptomelor BRGE. De asemenea, îmbătrânirea poate duce la golirea gastrică întârziată, ceea ce poate crește probabilitatea apariției refluxului acid. Excesul de grăsime abdominală poate crește presiunea intra-abdominală, care la rândul său poate favoriza refluxul conținutului stomacului în esofag. Odată cu înaintarea în vârstă, fluxul salivar tinde să scadă, ceea ce poate reduce efectele protectoare împotriva simptomelor BRGE [5].

Aproape toate studiile epidemiologice au găsit o asociere între vârsta înaintată, creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și simptomele bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) [6]. Obezitatea poate exacerba modificările metabolice și poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea unor anomalii metabolice suplimentare. Obezitatea este strâns asociată cu rezistența la insulină, ceea ce duce la o absorbție redusă de glucoză. Obezitatea este asociată cu dislipidemia, caracterizată prin niveluri crescute de colesterol LDL, trigliceride și niveluri reduse de colesterol HDL. Obezitatea influențează excreția renală de urați și creșterea nivelului de acid uric în sânge [7].

Boala hepatică grasă non-alcoolică este termenul utilizat pentru o serie de afecțiuni cauzate de acumularea de grăsime în ficat. Se întâlnește de obicei la persoanele supraponderale sau obeze, afectând aproximativ 25% din populația lumii. Pe măsură ce ratele obezității, diabetului de tip 2 și colesterolului ridicat cresc, la fel crește și rata bolii [8]. În Europa de Vest, prevalența este de aproximativ 20-30% atunci când se utilizează ecografia abdominală, în timp ce în Orientul Mijlociu este de aproximativ 15%, iar în SUA variază între 17% și 46% [9].

BRGE continuă să rămână în centrul atenției a medicilor generaliști - medicină de familie, terapeuți și gastroenterologi, care ocupă cu încredere o poziție de lider în ceea ce privește prevalența în rândul bolilor gastroenterologice. O concluzie permanentă între pacient și clinician este recomandat pentru a gestiona această boală gravă, progresivă, cronică.

Materiale și metode. Studiul prezentat a inclus 70 de pacienți cu vârsta ≥ 60 de ani și cu diagnosticul de BRGE, care au urmat tratamentul în secția Gastroenterologie a IMSP Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății, clinica nr. 2 (Clinica Medicală a Departamentului Medicină Internă, Disciplina Medicină internă-semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova) pe parcursul anilor 2021-2023. De asemenea am folosit datele examenului obiectiv (calcularea IMC), de laborator (glucoza, colesterolul total, LDL-c, TG, acid uric) și instrumentale (FEGDS și USG organelor abdominale), pentru determinarea modificărilor metabolice ce pot fi prezente în BRGE. **Criteriile de includere:** vârsta ≥ 60 ani, diagnosticul principal de BRGE cu esofagită și fără determinat endoscopic, prezența obezității după calcularea IMC și a steatozei hepatice stabilite la USG a organelor abdominale. **Criteriile de excludere:** vârsta ≤ 59 ani, diagnosticul de BRGE cu esofagită și fără, care nu a

fost stabilit prin examenul endoscopic, IMC care nu se încadrează în datele pentru obezitate și lipsa datelor seatozei hepatice determinate la USG. **Scopul cercetării** este de a determina modificările, ce survin la nivel de metabolism glucid, proteic și lipidic, la pacienții vârstnici diagnosticați cu comorbiditatea BRGE și obezitate. **Obiectivele:** 1) De a preciza datele epidemiologia a BRGE conform rezultatelor obținute ca urmare al studiului efectuat. 2) De a descrie patogenia BRGE la pacienții vârstnici și alte modificări, care influențează și agravează evoluția bolii. 3) De a evidenția factorii de risc implicați în dezvoltarea sau/și agravarea simptomelor BRGE.

Rezultate obținute. În cadrul studiului am cercetat datele din fișele medicale a 70 de pacienți internați în secția gastroenterologie cu diagnosticul Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) cu esofagită și fără esofagită. La fel pacienții au fost selectați după prezența comorbidității - obezitatea și steatoza hepatică. Am clasificat pacienții după vârstă în 5 grupe: 60-65 ani, 66-70 ani, 71-75 ani, 76-80 ani și mai mult de 80 ani și sex, care este reprezentat în La toți cei 70 de pacienți a fost stabilit clinic și paraclinic prin fibroesofagogastroduodenoscopie (FEGDS) diagnosticul de BRGE conform CIM-10, care presupune existența formelor endoscopic negative și a celor cu esofagită de reflux. Diagnosticul de BRGE cu esofagită a fost stabilit clinic și endoscopic la 66 pacienți, prevalența la bărbați și femei fiind aceeași, ceea ce reprezintă 47,1%.

tabelul 1. Vârsta cea mai mică a fost de 60 ani și cea mai mare de 82 ani.

Tabelul 1. Clasificarea pacienților (femei și bărbați) conform categoriilor de vârstă.

Categoria de vârstă	Femei	Bărbați
60-65 ani	16 (43,25%)	17 (51,52%)
66-70 ani	6 (16,22%)	2 (6,06%)
71-75 ani	11 (29,72%)	9 (27,27%)
76-80 ani	3 (8,11%)	4 (12,12%)
≥ 80 ani	1 (2,7%)	1 (3,03%)
Total pacienți	37	33

Din numărul total de pacienți la care a fost stabilit diagnosticul de BRGE cu esofagită,

clasificarea conform categoriilor de vârstă a scos în evidență perioada la care cel mai des boala de reflux gastroesofagiană determină esofagită, aceasta fiind de 60-65 ani aceeași la ambele sexe, cu o ușoară prevalență, de 4,28%, la sexul masculin, iar vârsta cu cea mai mică prevalență a fost a esofagitei a fost ≥ 80 ani și este de 1,42%, date prezentate în **tabelul 2**.

Având în vedere că surplus de țesut adipos agravează evoluția BRGE și este implicată în modificările metabolice la pacienții vârstnici. Datele colectate ne confirmă prezența surplusului țesutului adipos la pacienții cercetați, la 45 de pacienți, ceea ce

constituie 64,28%. Dintre acești 45 de pacienți obezitatea gr. I este cel mai des întâlnită, cu o prevalență de 25,71% la femei și de 22,8% la bărbați, conform **tabelului 3**.

Un alt criteriu de selectare a pacienților a fost prezența comorbidității ficatului gras sau a steatozei hepatice determinate la ultrasonografia (USG) abdominală. Astfel, pacienții incluși în studiu au fost investigați prin USG abdominală, iar ca rezultat am obținut un număr total de 54 de persoane din cei 70 cercetați, ceea ce constituie 77,13% și un număr de 16 pacienți

Tabelul 2. Diagnosticul de BRGE și forma endoscopică a acestuia conform sexului pacienților și categoriei de vârstă

Sex/Categoria de vârstă	60-65 ani	66-70 ani	71-75 ani	76-80 ani	≥ 80 ani
Femei	14 (20%)	7 (10%)	7 (10%)	4 (5,71%)	1 (1,42%)
Bărbați	17 (24,28%)	2 (2,85%)	9 (12,85%)	4 (5,71%)	1 (1,42%)

Tabelul 3. Indicele de masă corporală (IMC) a pacienților incluși în studiu conform sexului (femei și bărbați).

Sex/ IMC	Subponderal $\leq 18,49$	Normal 18,50 -24,99	Supraponderal 25,00 si 29,99	Obezitate gr. I 30,00 si 34,99	Obezitate gr. II 35,00 si 39,99	Obezitate gr. III $\geq 40,00$
Feminin	1 (1,42%)	13 (18,57%)	4 (5,71%)	18 (25,71%)	4 (5,71%)	1 (1,42%)
Masculin	1 (1,42%)	10 (14,28%)	3 (4,28%)	16 (22,8%)	3 (4,28%)	-

Tabelul 4. Prevalența steatozei hepatice

Sex/Categoria de vârstă	60-65 ani	66-70 ani	71-75 ani	76-80 ani	≥ 80 ani
Femei	20 (28,57%)	9 (12,85%)	6 (8,57%)	2 (2,85%)	-
Bărbați	15 (21,42%)	6 (8,57%)	7 (10%)	5 (7,14%)	-

care nu prezintă date ultrasonografice de steatoză hepatică, ce reprezintă -22,87%.

Conform **tabelului 4**, după categoriile de vârstă cea mai mare incidență pentru femei și bărbați

a steatozei hepatice se determină la pacienții din categoria de vârstă de 60-65 ani, care constituie - 49,99%, iar cea mai mică fiind la pacienții din categoria de vârstă 76-80 ani și constituie 9,99%.

Incidența ficatului gras este mai mare la femei decât la bărbați, aproape în toate categoriile de vârstă cu o prevalență de 52,84 % și respectiv 47,16%. În cadrul studiului, am avut scopul de a determina modificările metabolice, precum cele de la nivelul de metabolismului glucidic, proteic și lipidic. În **tabelul 5** sunt prezente datele, care demonstrează în 62,85% creșterea valorilor glicemiei ca urmare a modificărilor metabolismului glucidic prezente la pacienții incluși în studiu. Datele obținute prezintă valori crescute ale glicemiei cu aproximativ egale pentru femei și bărbați,

care se determină mai frecvent la pacienții din categoria de 60-65 ani. Modificările acidului uric se manifestă prin valori crescute ale acestuia. Datele obținute demonstrează prevalența crescută a acestui indice din analiza biochimică a sângelui la sexul masculin 21,42%, în comparație cu sexul feminin 14,3%. Conform categoriei de vârstă, prevalența crescută a acidului uric se determină în prima categorie de la 60-65 ani, cu predominarea sexului masculin comparativ cu cel feminin, ceea ce este reprezentat în **tabelul 6**.

Tabelul 5. Modificările metabolismului glucidic (valori crescute ale glicemiei)

Sex/Categoria de vârstă	60-65 ani	66-70 ani	71-75 ani	76-80 ani	≥ 80 ani
Femei	12 (17,14%)	6 (8,57%)	4 (5,71%)	1 (1,42%)	-
Bărbați	10 (14,3%)	4 (5,71%)	3 (4,28%)	3 (4,28%)	-

Tabelul 6. Modificările metabolismului proteic (valori crescute ale acidului uric)

Sex/Categoria de vârstă	60-65 ani	66-70 ani	71-75 ani	76-80 ani	≥ 80 ani
Femei	4 (5,71%)	2 (2,85%)	4 (5,71%)	-	-
Bărbați	9 (12,85%)	-	3 (4,28%)	2 (2,85%)	1 (1,42%)

Metabolismul lipidic prezintă modificări la pacienții incluși în studiu. Datele cercetate sunt indicii: colesterolului total, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului. Rezultatele obținute determină o rată de 62,85% a valorilor acestor indici crescuți la pacienții cercetați, cu predominarea sexului feminin în 37,14% comparativ cu 25,71% la sexul masculin. **Tabelul 7**, prezintă, conform categoriilor de vârstă, prevalența acestor modificări la categoria de vârstă de 60-65 ani, urmată de 71-75 ani, apoi celelalte categorii, cu excepția vârstei ≥ 80 ani. Pentru ambele sexe, datele obținute pentru vârsta 60-65 de ani sunt aproximativ aceleași, pentru categoria de vârstă 66-70 ani și 71-75 de ani datele sunt mai mari pentru sexul feminin și pentru categoria de vârstă 76-80 ani datele sunt crescute pentru sexul masculin

Discuții. Studiile demonstrează o legătură strânsă a BRGE cu înaintarea în vârstă. Acest punct de vedere este susținut de plauzibilitatea biologică de degradarea progresivă anatomică și fiziologică legată de vârstă a mecanismelor antireflux la joncțiunea gastro-esofagiană [9]. Locke și colab. au studiat

predominarea BRGE la 1511 pacienți cu vârstă cuprinsă între 25-74 ani și au obținut o prevalență de 20,3% pentru sexul feminin și 16,5% pentru sexul masculin. În studiul nostru am obținut aproximativ același valori pentru femei la această categorie de vârstă – 24,28%, iar pentru bărbați 15,71%. La fel ca și în studiul lui Locke și colab. prevalența bolii este mai mare la femei comparativ cu bărbații [3]. Studiul efectuat de anterior de Johnson și colab., Thomas și colab., Rai și colab. și alții au determinat prezența esofagitei edoscopice, la pacienții cu BRGE în aproximativ 40-60%, fiind aceeași pentru ambele sexe. 47,1% este aceeași prevalența, pentru sexul feminin și masculin, care au fost diagnosticați cu BRGE și stabilit endoscopic esofagita. Aceste date obținute în studiul nostru se includ în intervalul de 40-60% [10]. El-Serag și colab. au efectuat un studiu transversal prospectiv în care au examinat asocierea dintre BRGE și datele antropometrice la 206 pacienți. Autorii au descoperit că un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m² a fost asociat cu o creștere semnificativă a episoadelor de reflux, cu o prevalență mai mare la

femei decât la bărbați. În studiul nostru, cea mai mare prevalență a BRGE este determinată la femeii și este caracteristică pentru persoanele cu IMC $\geq 30,0$ până la 34,9, ceea ce constituie 25,71% [11]. Un alt studiu retrospectiv pe 154 de pacienți, efectuat de Hajar și colab., care au evaluat prevalența BRGE și obezității după categoriile de vârstă, au concluzionat că doar vârsta nu modifică riscul de BRGE, dar obezitatea o face, în special la pacienții vârstnici. În studiul nostru am obținut pentru femeii și bărbați, obezitatea de gradul I fiind cea mai frecventă pentru categoria de vârstă 60-65 ani [12].

Tabelul 7. Modificările metabolismului lipidic (valori crescute ale lipidogramei)

Sex/Categoria de vârstă	60-65 ani	66-70 ani	71-75 ani	76-80 ani	≥ 80 ani
Femei	12 (17,14%)	4 (5,71%)	9 (12,85%)	1 (1,42%)	-
Bărbați	11 (15,71%)	1 (1,42%)	4 (5,71%)	2 (2,85%)	-

grupul fără ficat gras – 6,0%. Având în vedere datele studiului nostru, se determina o rată de incidență mai mare a ficatului gras la pacienții cu BRGE cu esofagită [14]. Datele obținute în cadrul studiului efectuat de Choi și colab. cu privire la predominarea sexului a fost în folosul celui masculin și este caracteristică pentru vârsta 60-65 ani. Rezultatul studiului nostru determină o predominare a sexului feminin, însă pentru aceeași categorie de vârstă de aproximativ 50%. În studiul aceluiași autor a fost cercetată rata de prevalență a steatozei hepatice la pacienții cu BRGE al cărui IMC este ≥ 25 kg/m² și care este de 61,2%. Raportând datele pentru obezitate obținute în studiul nostru la categoria de vârstă de 60-65 ani pentru femeii și bărbați, steatoza hepatică se determină la mai mult de 50% de persoane incluse în studiu [14].

Îmbătrânirea și modificările metabolice sunt indispensabil legate. Aceste schimbări legate de vârstă sunt exacerbate și mai mult de un stil de viață sedentar și obezitate. Suferă modificări metabolismul proteic, glucidic și lipidic, aceste modificări fiind cercetate și în studiul nostru. Studiul efectuat pe un număr de 4895 de pacienți, efectuat de Hsieh și colab. au determinat modificările metabolice și prevalența componentele specifice, precum glucoza, acidul uric și lipidograma, la pacienții cu BRGE cu esofagită și fără esofagită [15]. Modificările metabolice au fost caracteristice în 65,6% pentru bărbați și în 51,1% pentru femeii. Autorii au determinat valori crescute ale glucozei la pacienții cu BRGE cu esofagită în 66,7%, iar la cei cu BRGE fără esofagită în 33,3%, iar o medie a hiperglicemiei ar fi de 50%. Datele studiului nostru nu au fost

Yuan și colab. au cercetat prevalența steatozei hepatice la 3002 pacienții diagnosticați cu BRGE. Ei au identificat steatoza hepatică ca factor de risc în aproximativ 95%. Cercetarea efectuată de noi, a demonstrat prezența steatozei hepatice de aproximativ 77% la pacienții incluși în studiu [13]. Un alt studiu efectuat de Ja Sung Choi și colab., au demonstrat o rata de incidență mai mare a esofagitei erozive în grupul cu ficat gras de 10,4 %, decât în

specifice pentru tipul de BRGE, însă prevalența hiperglicemiei în studiul nostru este de 62,85%, ceea ce corespunde cu o valoare mai mare de 50% decât media din studiul lui Hsieh și colab. În același studiu autorii au determinat nivelul de acid uric la pacienții cu BRGE, din numărul total de 4895 de pacienți s-a determinat nivel crescut la 2863 de pacienți, ceea ce constituie 58,48%. În studiul nostru datele pentru valorile crescute ale acidului uric, pentru femeii și bărbați, este de 35,72%. Lipidograma a fost efectuată în același studiu la toți 4895 de pacienți. Modificări ale lipidogramei s-a determinat la 2916 de pacienți, ceea ce constituie aproximativ 60%. Aproximativ același date am obținut și în studiul nostru, aproximativ – 62%, ceea ce corespunde cu datele literaturii [15].

Boala de reflux gastroesofagian este frecventă la adulții de toate vârstele, dar complicațiile sale sunt mai frecvente la pacienții vârstnici. Astfel, conform datelor literaturii și a studiului nostru, prevalența esofagitei erozive, obezității și dereglările metabolice, la pacienții diagnosticați cu BRGE, cresc odată cu vârsta, iar modificările în fiziologia gastroesofagiană care survin ca urmare a influenței factorilor enumerați, pot explica legătura dintre acestea.

Concluzii: 1) BRGE și complicațiile asociate acesteia sunt frecvente la pacientul în vârstă, după 60-65 ani cu o prevalență mai mare la sexul feminin, care se manifestă prin mai puține simptome, dar cu evoluție și complicații mai severe, care pot pune viața în pericol, fiind subdiagnosticată, de obicei din cauza terapiei cronice cu IPP. 2) Patogenia BRGE la vârstnici se caracterizează prin scăderea presiunii, relaxarea

întârziată și rezistență crescută a SEI, amplitudine redusă a peristaltismului esofagian însoțite de modificări din partea cavității bucale (scăderea producției de salivă, dentiție afectată) și a stomacului (întârzierea golirii gastrice), toate acestea posibil sunt condiționate de posibila ischemie tisulară și de afectarea pacemaker-ului gastroesofagian. 3) Factorii de risc precum, obezitatea, steatoza hepatică, hiperglicemia, valorile crescute ale acidului uric și a lipidogramei afectează fiziologia SEI prin dezvoltarea sau/și agravare simptomelor BRGE. Din acest motiv, oferirea de consiliere nutrițională individualizată pe lângă tratamentul medical în managementul bolii poate contribui la reducerea complicațiilor și la creșterea calității vieții.

Declarație de conflict de interese. Autorii nu declară conflict de interese.

Bibliografia

1. SCURTU A. Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric. *Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale*, Chișinău, 2016.
2. SCORPAN, A., SCURTU, A., ISTRATI, V., DUMBRAVA, V-T., BIVOL, G., GÎȚU, L. Epidemiologia refluxului gastroesofagian în Republica Moldova. În: *Curierul Medical*. 2012, vol. 3(327), pp. 308-311. ISSN 1857-06.
3. LOCKE, G. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population based study in Olmsted Country, Minnesota. In: *Gastroenterology*. 1997, nr. 112, pp. 1448-1456.
4. DISTEFANO, G., GOODPASTER, B. Effects of exercise and aging on skeletal muscle. In: *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018, vol. 8(3), a029785.
5. SCORPAN, A. Corelațiile clinice, endoscopice și morfologice în boala de reflux gastroesofagian. *Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale*. Chișinău, 2004.
6. CORNIER, M. A Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. În: *The American Journal of Managed Care*. 2022, vol 28(15), pp. 288-296.
7. ALLYSON, K. et al. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. In: *The Journal of clinical investigation*. 2022, vol. 132(16), e158451.
8. PALMER, A., JENSEN, M. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. In: *J Clin Invest*. 2022, vol. 132(16), e158451.
9. LABRECQUE, D., ABBAS, Z. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. In: *J Clin Gastroenterol*. 2014, vol. 48(6), pp. 467-473.
10. JOHNSON, D. A., FENNERTY, M. B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. In: *Gastroenterology*. 2004, vol. 126(3), pp. 660-664.
11. EL-SERAG, H., SWEET, S., WINCHESTER, C., DENT J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. In: *Gut*. 2014, vol. 63(6), pp. 871-80.
12. HAJAR, N. et al. Elderly Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Does It Matter If They Are Obese?: In: *American Journal of Gastroenterology*. 2011, vol. 106(1), p. 20.
13. YUAN, H., DUAN, Z. J., WANG, C. F., WEI, Y. S., CAI, M. X. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of Gastroesophageal Reflux Symptoms. In: *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2022, nr. 15, pp. 199-207.
14. CHOI, J. S., KIM, H. M., YANG, Y.-J., LEE, S., JEONG, S.-H., HAN, K. J. Fatty liver disease and the risk of erosive oesophagitis in the Korean population: a cross-sectional study. In: *BMJ Open*. 2019, vol. 9(1), e023585.
15. HSIEH, YH., WU, MF., YANG, PY. et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. In: *BMC Gastroenterol*. 2019, nr. 19, p. 33.

Autorul corespondent: Stoica Mihaela, medic rezident, Disciplină Medicină internă-semiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, tel.:+37360449778, E - mail: stoica.mihaela2296@gmail.com