

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

**„Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu
inhibitorii lipazei gastrointestinale" cifrul 20.80009.8007.33**

Prioritatea Strategică: SĂNĂTATE

Conducătorul proiectului

Nelea Mătrăgună



Directorul organizației

Vitalie Moscalu



Consiliul științific

Mihail Popovici



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Estimarea factorilor de risc, rolului unor adipokine, markeri proinflamatori, a sistemului nervos simpatic și a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi și evaluarea influenței medicației cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate, valorilor tensionale, parametrilor metabolismului lipidic și glucidic

2. Obiectivele etapei anuale

1. Estimarea factorilor de risc contribuabili în realizarea sindromului metabolic la copii și evaluarea influenței medicației cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate, valorilor tensionale, parametrilor metabolismului lipidic și glucidic
2. Aprecierea rolului unor adipokine, markeri proinflamatori, a sistemului nervos simpatic și a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Se va continua selectarea materialului de studiu din categoria copiilor supraponderali/obezi cu vârsta de 10-18 ani în conformitate cu criteriile de includere și excludere.
2. Se vor determina factorii de risc conform unui chestionar special elaborat, care va cuprinde date anamnestice, ancheta alimentară (*modul de alimentație a copiilor*), ancheta activităților fizice (*evaluarea activităților fizice și a comportamentului sedentar*), nocivitățile familiale, nocivitățile copilului, factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață
3. Parametrii antropometrici (indicele masei corporale, circumferința abdomenului) se vor aprecia inițial și în dinamică la intervalul de 1, 2 și 3 luni
4. Parametrii metabolismului lipidic (*colesterol total, HDL-C, LDL-C, trigliceride, colesterol VLDL, lipide totale*) se vor determina inițial și la intervalul de 3 luni.
5. Parametrii metabolismului glucidic (*glicemia bazală, insulina serică, indicele de insulinorezistență HOMA-IR*) se vor aprecia inițial și la intervalul de 3 luni.
6. Se va aprecia rolul IL-6, TNF α , PCR-hs în postura de markeri proinflamatorii în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi.
7. Se va aprecia rolul leptinei și adiponectinei în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi
8. Se va determina nivelul reninei, aldosteronului, catecolaminelor urinare, precum și aportul acestora în realizarea sindromului metabolic la copii.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

Lotul general al cercetării (n=43 copii), în anul curent s-a completat cu 19 copii, dintre care 8 copii au fost incluși primar, iar 11 copii - au fost evaluați în dinamică la intervalul de 1, 2 și 3 luni. Copiii incluși în studiu au fost selectați din categoria copiilor supraponderali sau obezi cu vârsta de 10-18 ani, care au întrunit criteriile pentru sindromul metabolic, estimat în conformitate cu recomandările Federației Internaționale de Diabet, adaptate vârstei pediatrice anul 2007. De

asemenea, la selectarea copiilor pentru participarea la studiu s-a luat în considerație criteriile de includere și excludere din cercetare, precum și consimțământul în scris a părinților copiilor pentru participarea la studiu.

Toți copiii incluși în cercetare au fost evaluați conform unui chestionar special elaborat, care a cuprins date anamnestice, ancheta alimentară (*modul de alimentație a copiilor*), ancheta activităților fizice (*evaluarea activităților fizice și a comportamentului sedentar*), nocivitățile familiale, nocivitățile copilului, factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață, precum și întrebări de ordin general.

- *Ancheta nutrițională*: atitudinea familiei față de anumite alimente; tipuri de alimente consumate; obiceiuri alimentare: orele, numărul și frecvența meselor, mărimea porțiilor de mâncare (cantitatea de alimente/masă/zi), planificarea meselor în familie, consumul alimentelor în timpul emisiunilor televizate, tipurile de alimente consumate la micul dejun etc.
- *Ancheta activităților fizice*: practicarea gimnasticii matinale; tipul de activitate fizică desfășurată în timpul liber (frecventarea secțiilor sportive, sport neprofesional sau alte activități dinamice (dansuri etc.)); participarea la orele de educație fizică și sport; timpul aflării în fața televizorului, computerului, jocurilor video etc.
- *Nocivitățile familiale*: caracteristica medico-socială a familiei; climatul psihologic în familie (părinți divorțați, conflicte între părinți, abuz de alcool în familie, conflicte părinte-copil etc.); prezența tabagismului (fumează în preajma copilului unul din părinți, ambii părinți sau alt membru al familiei, care locuiește cu copilul); evoluția sarcinii (patologiile prezente, erorile de alimentație, fumatul și consumul de alcool în perioada gravidității); anamneza heredo-familială agravată prin patologii cardiovasculare, DZ tip II și obezitate la rudele de generațiile I și II.
- *Nocivitățile copilului*: fumatul activ (de la ce vârstă a început să fumeze, numărul de țigări consumate în zi, frecvența fumatului); consumul de băuturi energizante (de la ce vârstă, frecvența consumului, cantitatea); consumul de alcoolul (de la ce vârstă, frecvența consumului, cantitatea).
- *Factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață a copilului*: afecțiunile suportate de mamă în timpul sarcinii, vârsta gestațională mică sau mare, extremele de greutate la naștere, alimentația artificială, diversificarea alimentației precoce sau tardivă.
- *Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a copilului, și anume*: examenul pe sisteme de organe, aprecierea datelor antropometrice (masă, talie, IMC, CA), estimarea indicilor hemodinamici (TAS, TAD, FCC).

Lotul general al cercetării (n=43), în funcție de tratamentul administrat s-a divizat în 3 loturi, după cum urmează: tratament non-farmacologic și IECA (lotul I al cercetării) - 4 copii (9,3%); tratament non-farmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul II) – 20 copii (46,51%);

tratament non-farmacologic, IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul III) – 19 copii (44,19%).

S-au determinat valorile tensionale prin efectuarea Monitorizării Ambulatorii Automate a Tensiunii Arteriale, parametrii antropometrici (indicele masei corporale, circumferința abdomenului) inițial și în dinamică la intervalul de 1, 2 și 3 luni de la inițierea medicației.

S-au evaluat parametrii metabolismului lipidic (colesterol total, HDL-C, LDL-C, trigliceride, colesterol VLDL, lipide totale) și glucidic (glicemia a-jeun, insulina serică, indicele de insulinorezistență HOMA-IR) inițial și la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației.

S-a apreciat rolul IL-6, TNF α , PCR-hs, reninei, aldosteronului, catecolaminelor urinare, precum și cel al leptinei și adiponectinei în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi.

Din motiv că valorile unor biomarkeri cercetați cum ar fi leptina, adiponectina, valorile markerilor proinflamatorii se modifică în funcție de perioadele de creștere și dezvoltare ale copilului - am selectat și un lot martor din categoria copiilor normotensivi și normoponderali de vârstă similară.

Pentru excluderea formelor secundare de obezitate și hipertensiune arterială s-au efectuat examinări suplimentare, în funcție de caz.

Copii pentru cercetare au fost selectați din copiii internați în SCMC „V.Ignatenco”, precum și prin conlucrare cu Centrele Medicilor de Familie din municipiul Chișinău, suburbii și unele raioane.

5. Rezultatele obținute

Caracteristica lotului general al cercetării

Până la moment în studiu au fost incluși 43 de copii cu vârsta 10-18 ani (lot general al cercetării), cu diagnosticul de sindrom metabolic, estimat în conformitate cu criteriile IDF 2007. Raportul de gen este următorul: 25 (55,8%) băieți și 19 (44,2%) fete. Dintre componentele sindromului metabolic în 62,8% (n=27) s-a diagnosticat hipertensiunea arterială. S-au adresat cu valori majorate ale tensiunii arteriale - 16(37,2%) copii, 8 (18,6%) copii au fost diagnosticați ca fiind hipertensivi în timpul adresării pentru alte patologii, iar 3 (7%) copii - în timpul unui control profilactic. Cât privește durata valorilor majorate ale tensiunii arteriale am constatat următoarele: 7 (16,3%) copii au prezentat valori majorate ale tensiunii arteriale < 3 luni; 2 (4,7%) copii - 3-6 luni; 10 (23,3%) copii - 6 luni-1an; 3 copii (7%) - 1-3 ani; un copil (2,3%) - 3-6 ani, iar 4(9,3%) copii au prezentat valori majorate ale tensiunii arteriale > 6 ani.

Printre acuzele prezentate de copiii hipertensivi a predominat în 22 (51,2%) din cazuri - cefaleea occipitală, 4 (9,3%) din cazuri - cefaleea fronto-temporo-parietală, 22 (51,2%) cazuri - vertije, 24(54,8%) cazuri - cardialgii, 17(39,5%) cazuri - epistaxis, 15(34,9%) cazuri - amețeli, 5

(11,6%) cazuri - grețuri, într-un caz (2,3%) - vomă, 2 (4,7) cazuri - lipotimii, 3(7%) cazuri - slăbiciune generală.

În funcție de durata excesului de greutate copiii cu sindrom metabolic din lotul general al cercetării s-au repartizat astfel: 20 (46,5%) copii au avut o durată de 1-3 ani, 15 (34,9%) copii - 3-6 ani, iar 8 (18,6%) copii > 6 ani.

Valori majorate ale trigliceridelor serice au prezentat 27 (62,8%) din copii, hipo-HDL colesterolemie - 35 (81,4%) din copii, iar o glicemie a jeun modificată au avut 16 (37,2%) din copii.

Estimarea factorilor de risc la copiii cu sindrom metabolic

a) Factorul genetic

O anamneză heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială în generația I de rudenie au prezentat 9 (20,9%) copii; generația II de rudenie - 12 (17,9%) copii, iar în familie a 8 (18,6%) copii s-a constatat prezența hipertensiunii arteriale în ambele generații de rudenie. O anamneză heredocolaterală agravată prin infarct miocardic acut generația I de rudenie, s-a constata la 2 (4,7) din copii și generația II de rudenie – 9 (20,9%) copii. Accidentul vascular cerebral s-a înregistrat la un copil (2,3%) la rudele de generația I și la 7 (16,3%) copii – generația II de rudenie. O anamneza heredocolaterală agravată prin diabet zaharat în generația I de rudenie, s-a constatat la 3 (7%) copii, generația II la 9 (20,9%) copii. Cât privește anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate, numai în familiile a 11(25,6%) din copii s-a constatat o anamneză neagravată. La 20 (46,5%) copii, anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate s-a constatat la rudele de generația I, la 3(7%) din copii – rudele de generația II, iar la 9 (20,9%) copii - la ambele generații de rudenie.

b) Factorii de risc prenatali și postnatali din I an de viață

Analizând evoluția sarcinii am constatat în 24(55,8%) din cazuri prezența toxicozei în sarcină, în 23 (53,5%) - prezența anemiei pe parcursul sarcinii, în 6(14%) cazuri a fost prezentă hipertensiunea arterială cu debut până la sarcină, iar într-un caz (2,3%) hipertensiunea arterială a debutat pe perioada sarcinii. De asemenea, 18 (41,9%) din persoane au avut iminență de avort, 10(23,3%) din persoane au fost expuse pasiv fumului de țigări. Erori în alimentație pe perioada sarcinii s-au documentat în 38(88,4%) din cazuri. Diabet zaharat cu debut până la sarcină au prezentat 3 (7%) persoane, diabet gestațional – 4(9,3%) persoane.

Cât privește evoluția nașterii am constatat următoarele: la termen s-au născut 23 (53,5%) copii, prematur - 12(27,9%) copii, iar născuți din sarcină suprapurtată au fost 8(18,6%) copii. Nașterea în majoritatea cazurilor a fost fiziologică (n=35; 81,4%), numai 8 (18,6%) din copii s-au născut prin operație cezariană. Problemele de travaliului în timpul nașterii, cum ar fi naștere accelerată au prezentat 13(30,2%) persoane, insuficiența forțelor de contracții s-a constatat în 9 (20,9%) cazuri. Circularea cordonului ombilical în jurul gâtului s-a constatat la 16 (37,2%) copii. Traumați în timpul travaliului au fost 9(20,9%) copii. Astfel că, un copil (2,3%) a fost apreciat cu 6 puncte după scara Apgar la naștere, 16 (37,2%) copii cu 7 puncte, iar 26(60,5%) copii cu 8 puncte. Masa la naștere a variat între 2000 și 48000 grame (masa medie=3086,7±110,02 grame). Majoritatea copiilor 26(60,5%) au fost normotrofi în primul an de viață; 3(7%) copii au prezentat hipotrofii de gradul I, iar 14 (32,6) copii au fost paratrofi. Au suportat rahitism 19(44,2%) din copii, însă numai 5 (11,6%) copii au administrat vitamina D tot anul, 16 (37,2%) din copii - doar în perioada rece a anului, la 19(44,2%)

din copii părinții nu cunosc dacă au administrat-o, iar părinții a 3 (7%) copii au afirmat că nu au administrat-o niciodată.

Cât privește durata alimentației naturale, 17 (39,5%) copii au primit o alimentație naturală < 3 luni; 12(27,9%) din copii au fost alimentați natural 3-6 luni; 11(25,6%) copii - 6-12 luni , iar 3 (7%) din copii au fost alimentați natural > de 12 luni. Din copiii care au fost alimentați artificial, 22(51,2%) - au primit amestecuri adaptate, iar ceilalți copii au primit diferite formule (amestecuri neadaptate, lapte de vaci *etc.*).

c) Nocivitățile familiale și ale copilului

Analizând nocivitățile familiare am constatat un climat psihologic nefavorabil în familiile a 18 (41,9%) copii și un climat psihologic nefavorabil la școală la 20 (46,5%) copii. Deși, este o estimare subiectivă, totuși, s-a recunoscut că se face abuz de alcool în familiile a 9 (20,9%) copii. Sunt expuși fumatului pasiv 28 (65,1%) copii, deoarece se fumează în mediul familial al acestor copii. În familiile la 5 (11,6) copii - fumează mama, în familiile a 13 (30,2%) copii - fumează tata, iar în familiile a 10 (23,3%) copii fumează ambii părinți și numai 15 (34,9%) copii nu sunt expuși fumatului pasiv la domiciliu. Cât privește fumatul activ - 7 (16,3%) din copii au recunoscut că au încercat cel puțin o dată în viață să fumeze. Vârsta la care copiii au încercat să fumeze este următoarea: 13 ani - 1 (2,3%) copil; 14 ani - 1 (2,3%) copil; 15 ani - 3(7%) copii; 16 ani- 2(4,7%) copii.

Se practică gimnastica matinală, însă neregulat, numai de către 17 (39,5%) copii. Majoritatea copiilor preferă un mod sedentar (n=17; 39,5%) și moderat-sedentar (n=13;30,2%), deoarece petrec timpul liber moderat activ numai 13 (30,2%) din copii.

Servesc micul dejun în familie cu regularitate numai 6 (14%) copii, deseori - 33(76,7%) copii, iar 4 (9,3%) din copii practică foarte rar această obișnuință. Se consumă cel mai des la micul dejun tartine (n=15; 34,9%) sau chifle (n=11; 25,6%) și numai de către 7 (16,3%) copii se preferă la micul dejun terci. Se consumă produse în timpul urmării TV sau jocului la calculator cu regularitate de către 24 (55,8%) copii, iar 19 (44,2%) copii au afirmat că rar practică această obișnuință. Se consumă produse mai mult în a doua jumătate a zilei de către majoritatea copiilor incluși în cercetare (n=42; 97,7%). De asemenea, se consumă produse cu < 2 ore înainte de somn ca regulă de către 24 (55,85) din copii, rar au această obișnuință 18(41,9%) copii și numai un singur copil (2,3%) a afirmat că niciodată nu consumă alimente înainte de somn. În majoritatea familiilor se consumă mâncare moderat-sărată (n=22, 51,2%), sau sărata (n=20; 46,5%) și numai într-o singură familie (n=2; 2,3%) se consumă puțină sare. Se preferă grăsimile vegetale în 25 (58,1%) din familii și animaliere în 18(41,9%) din familii. Dacă să analizăm alimentele consumate în familie, în funcție de piramida alimentară, atunci putem constata următoarele: consumă dulciuri 1-2 ori pe săptămână - 11 (25,6%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 23 (53,5%) copii; 5 (11,6%) copii le consumă zilnic și numai 4 (9,3%) copii au afirmat că le consumă doar ocazional. De asemenea, se consumă mezeluri de 1-2 ori pe săptămână de către 13 (30,2%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 27(62,8%) copii; consumă mezeluri zilnic - 2(4,7%) copii și numai într-o familie (2,3%) se consumă doar ocazional. Cartofi prăjiți se preferă de 1-2 ori pe săptămână de către 33(76,7) copii; 3-4 ori pe săptămână - 8 (18,6%) copii; ocazional le consumă doar 2 (4,7%) copii. Se consumă de 1-2 ori pe săptămână și produse de patiserie (n=30, 69,8%). Băuturile carbogazoase se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 19 (44,2%) copii, 3-4 ori pe săptămână – 19 (44,2%) copiii și doar 5 (11,6%) copii le consumă doar ocazional. Și produsele de tip fast-food sunt preferatele copiilor incluși în cercetare: 30 (69.8 %) din copii le

consumă cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână, 11 (25,6%) copii – 1-2 ori pe săptămână, iar un (2,3%) copil le consumă zilnic și doar un (2,3 %) copil le întrebuițează doar ocazional. În schimb laptele și derivatele din lapte se consumă ocazional de către 23 (53,5%) copii; 1-2 ori pe săptămână – de către 18 (41,9%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 2 (4,7%) copii. Consumă carne slabă de 1-2 ori pe săptămână – 37 (86%) din copii, 5(11,6%) copii o consumă doar ocazional, iar un copil (2,3%) o întrebuițează de 3-4 ori pe săptămână. Peștele se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 34 (79,1%) din copii; 9 (20,9%) - copii îl consumă doar ocazional. Ouăle se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 29 (67,4%) copii, ocazional de către 10 (23,3%) copii, iar 4 (9,3%) copii le consumă frecvent (de 3-4 ori pe săptămână). Nucile, alunele, semințele se consumă ocazional de către 23(53,5%) copii, 1-2 ori pe săptămână de către 20 (46,5%) copii. Legumele se întrebuițează de 1-2 ori pe săptămână de către 21(48,8%) copii, iar ocazional - de 10 (23,3%) copii, 9 (20,9%) din copii le consumă de 3-4 ori pe săptămână și doar 3 (7%) din copii le-au inclus în rațiunul zilnic. Cerealele, de asemenea, se consumă de 1-2 ori pe săptămână (n=23; 53,5%) sau ocazional (n=11; 25,6%).

Evaluarea valorilor tensionale, gradului de obezitate, a parametrilor de metabolism lipidic și glucidic sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale

Valorile medii inițiale ale tensiunii arteriale sistolice monitorizate timp de 24 ore au fost în lotul II al cercetării (*copiii au primit tratament non-farmacologic, în asociere cu inhibitorii lipazei gastrointestinale*) de $118,15 \pm 1,645$ mm Hg versus lotul III al cercetării (*copiii au primit tratament non-farmacologic în asociere cu IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale*). La intervalul de 3 luni de medicație cele mai importante diminuări ale valorilor tensionale s-au înregistrat în lotul III al cercetării, față de lotul II (M=-14,20; m=4,341 versus M=-2,50; m=4,639, $p < 0,05$), însă diferențele înregistrate nu au fost și valide din punct de vedere statistic.

Cât privește IMC la intervalul de 3 luni de medicație cele mai importante diminuări ale acestuia s-au constatat în lotul II al cercetării, față de lotul III, dar de asemenea, diferențele au fost fără veridicitate statistică (M=-4,49; m=2,083 versus M=-3,20; m=1,333, $p < 0,05$).

Deși, încadrate în normativele de vârstă copiii cu sindrom metabolic au prezentat valori serice ale glicemiei bazale mai mari față de lotul martor ($4,97 \pm 0,12$ vs $3,90 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,001$). Valorile insulinei serice, de asemenea, au fost mai elevate la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($21,7 \pm 1,44$ vs $10,54 \pm 0,59$ $\mu\text{U/mL}$; $p < 0,001$). Aceste diferențe înregistrate au fost valide din punct de vedere statistic.

Analizând dinamica parametrilor metabolismului glucidic sub tratamentul administrat, am constatat o diminuare mai importantă a glicemiei bazale la copiii, care au administrat pe lângă tratamentul non-farmacologic atât IECA, cât și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării, față de copiii care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării (M=-0,70; m=0,339 vs M=-0,32; m=0,415; $p > 0,05$), însă diferențele înregistrate au fost ne semnificative statistic. Tendințe similare am constatat și pentru insulina serică - copiii care au primit tratament non-farmacologic în asociere cu IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării, au înregistrat o descreștere mai importantă în dinamică a valorilor insulinei serice, față de copiii care au administrat tratament non-farmacologic

în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării ($M=-11,04$; $m=7,097$ vs $M=-3,13$; $m=3,243$; $p>0,05$), însă, de asemenea, fără veridicitate statistică.

Cât privește parametrii metabolismului lipidic, valorile colesterolului total nu au depășit normativele pentru vârsta copiilor incluși în cercetare, însă valorile HDL-C s-au înregistrat mai mici la copii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($0,92\pm 0,04$ vs $1,82\pm 0,02$ mmol/l; $p<0.001$), iar valorile LDL-C mai mari ($2,90\pm 0,14$ vs $1,73\pm 0,04$ mmol/l; $p<0.001$). Trigliceridele serice, de asemenea, s-au obținut mai înalte la copii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($1,83\pm 0,12$ vs $0,97\pm 0,04$; $p<0,001$). Aceste diferențe în parametrii metabolismului lipidic au fost cu veridicitate statistică.

La analiza în dinamică a parametrilor metabolismului lipidic am evidențiat următoarele: valorile LDL-C și trigliceridelor serice nu au suferit schimbări importante la evaluarea dinamică vis a vis de formulele medicamentoase administrate. Însă valorile HDL-C, deși nesemnificativ statistic, au crescut de cca 2,5 ori mai mult la copiii, care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării, față de copiii care au primit tratamentul non-farmacologic în asociere cu IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării ($M=+0,32$; $m=0,144$ vs $M=+0,12$; $m=0,039$; $p>0,05$).

Aprecierea rolului unor adipokine, markeri proinflamatori, a sistemului nervos simpatic și a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi

Leptina s-a înregistrat mai mare, semnificativ statistic, la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($35,35\pm 2,61$ vs $7,93\pm 0,23$ ng/ml; $p<0.001$), iar adiponectina de valori mai mici, de asemenea semnificativ statistic, la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($5,08\pm 0,38$ vs $10,95\pm 0,33$ μ g/ml; $p<0.001$). Valorile serice ale leptinei în dinamică sub medicația primită au diminuat mai important la intervalul de 3 luni, la copiii care au administrat pe lângă tratamentul non-farmacologic atât IECA, cât și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării, față de copiii care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării ($M=-8,80$; $m=6,530$ vs $M=-4,17$; $m=4,408$; $p>0,05$), însă adiponectina a crescut mai important la copii care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării ($M=+1,00$; $m=1,065$ vs $M=+0,260$; $m=0,904$; $p>0,05$), față de copiii care au primit tratamentul non-farmacologic în asociere cu IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării, însă ambele diferențe înregistrate au fost fără veridicitate statistică.

Cât privește markerii proinflamatorii - PCRhs ($2,97\pm 0,442$ vs $0,23\pm 0,013$ mg/l; $p<0.001$), TNF α ($9,12\pm 0,431$ vs $3,12\pm 0,098$ pg/ml; $p<0.001$); Fibrinogen ($3,39\pm 0,109$ vs $3,04\pm 0,04$ g/l; $p<0.001$) - s-au înregistrat mai înalte în lotul copiilor diagnosticați cu SM față de lotul martor. Valorile serice ale IL 6 ($M=-0,90$; $m=0,530$ vs $M=-0,460$; $m=0,699$; $p>0,05$), TNF ($M=-1,33$; $m=0,847$ vs $M=-2,70$; $m=1,432$; $p>0,05$) și PCR hs ($M=-0,67$; $m=0,650$ vs $M=-0,19$; $m=0,337$; $p>0,05$) s-au micșorat la intervalul de 3 luni de medicație, atât la copiii care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării, cât și la copiii care au administrat pe lângă tratamentul non-farmacologic IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării, fără veridicitate statistică.

Valorile reninei plasmatice în lotul general al cercetării (n=43 copii cu sindrom metabolic) au fost de $42,20 \pm 4,717$ $\mu\text{UI/mL}$, care au fost per ansamblu încadrate în normativele de vârstă (4.4-46.1 $\mu\text{UI/mL}$), însă la distanța de 3 luni de la inițierea medicației – nu am obținut modificări semnificative în funcție de formulele medicamentoase primite. Tendințe similare s-au constatat și pentru valorile aldosteronului seric - valorile în lotul general al cercetării au fost încadrate în limitele noi de vârstă ($17,65 \pm 2,015$ versus normativ de vârstă - 2.52 – 39.2 ng/dL), însă la distanța de 3 luni de la inițierea medicației nu am obținut fluctuații importante ale valorilor în funcție de medicația primită. Totodată, menționăm că raportul aldosteron/renină la toți copiii din cercetare a fost $< 3,7$.

Cu referire la catecolaminele urinare am constatat că atât valorile adrenalinei ($7,94 \pm 1,331$ $\mu\text{g}/24\text{h}$), noradrenaline ($29,39 \pm 2,805$ $\mu\text{g}/24\text{h}$), cât și a dopaminei urinare ($287,34 \pm 25,488$ $\mu\text{g}/24\text{h}$) în lotul general de cercetare nu au depășit valorile de referință caracteristice vârstei și, de asemenea, nu au fost influențate semnificativ statistic în dinamică de medicația primită.

Printre corelațiile cu semnificație statistică obținute putem menționa o corelație pozitivă a indicelui masei corporale cu valorile noradrenalinei urinare ($r=+0,42$; $p<0,01$), insulinei ($r=+0,51$; $p<0,01$) și leptinei serice ($r=+0,38$; $p<0,05$). Valorile circumferinței abdominale au corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,54$; $p<0,01$), noradrenalinei urinare ($r=+0,33$; $p<0,05$), insulinei ($r=+0,30$; $p<0,05$) și leptinei serice ($r=+0,30$; $p<0,05$) și negativ cu valorile adiponectinei serice ($r=-0,42$; $p<0,01$).

6. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de publicații

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul de referință în cadrul proiectului din Programul de Stat „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale” cifrul 20.80009.8007.33

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

1. Matraguna N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Revenco N., Mazur-Nicorici L. Metabolic syndrome in children. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021, 2(56), 213-220. (SCOPUS). <https://www.umbalk.org/metabolic-syndrome-in-children/>

1.2. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

2. Mătrăgună N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale. *Buletin de perinatologie*. 2021, 2(91),12-24. (categoria B) https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/137251
3. Cojocari S., Matraguna N. Particularitățile sindromului metabolic la copii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale (preprint)*
4. Mătrăgună N., Turea T. Inhibitorii lipazei intestinale în tratamentul sindromului metabolic la copii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale (preprint)*

2. Teze ale conferințelor științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

5. Кожокаръ С.В., Мэтрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхоряк Л. И. Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей, при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы. Российский национальный конгресс кардиологов. 2021, 230-231.
6. Cojocari S., Matraguna N., Bichir-Thoreac L. Metabolic syndrome in children: risk factors, aspects of diagnosis and treatment. *Acta Diabetologica Română*. 2021, volumul 47, 35-36.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Impactul științific: Evidențierea factorilor de risc și a comorbidităților asociate cu obezitatea abdominală la copii, studierea unor biomarkerilor (*PCR hs, leptina, adiponectina, IL 6, renina, aldosteron, catecolamine*) aduc dovezi valide din punct de vedere științific despre rolul sistemului nervos simpatic, a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron, a inflamației suclinice în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi și, totodată, argumentează utilitatea acestora ca biomarkeri de diagnostic precoce a dereglărilor metabolice și cardiovasculare la copiii cu exces ponderal. Acest fapt argumentează necesitatea intervențiilor medicamentoase corective precoce, care la rândul său vor contribui la prevenirea complicațiilor cardiovasculare și metabolice la populația adultă.

Impactul social și/sau economic: Tratamentul combinat al sindromului metabolic (*non-farmacologic asociat cu inhibitorul lipazei gastrointestinale*) facilitează scăderea masei corporale, care ulterior se soldează cu reducerea valorilor tensionale și micșorarea necesității în preparate antihipertensive. De asemenea, scăderea în greutate ar putea influența dozele de medicamente utilizate în tratamentul colesterolului crescut și diabetului zaharat. De asemenea, reducerea masei corporale va contribui la ameliorarea sănătății fizice și psihice, precum și la îmbunătățirea calității vieții. Eficientizarea tratamentului sindromului metabolic la copii va face posibilă scăderea morbidității și invalidității în rândul copiilor, astfel scăderea cheltuielilor pentru diagnostic și tratament în vârsta de adult. Totodată, lupta împotriva obezității copilului reprezintă modalitatea cea mai sigură de a scădea numărului de decese premature cauzate de bolile cardiovasculare aterosclerotice.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Proiectul de cercetare s-a realizat în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie, cu baza clinică în cadrul Spitalului Clinic Municipal pentru Copii

„Valentin Ignatenco”, utilizându-se în cercetare infrastructura acestui spital. Pentru examinări biochimice s-a încheiat contract cu laboratorul clinic privat Synevo.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

Colaborare cu Centrele Medicilor de Familie din municipiul Chișinău, suburbii și unele raioane ale Republicii Moldova în vederea selectării copiilor pentru cercetare

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

Se duc tratative de colaborare cu Universitatea de medicină din or. Odesa, Ucraina (doamna profesor universitar Velicico Valentina Ivanovna, precum și cu organizația internațională CORSUM (*Coalition for Rational and Safe Use of Medicines*) (doamna Natalia Cebotarenco).

11. Dificultățile în realizarea proiectului

- Dificultăți în selectarea copiilor pentru cercetare condiționate de pandemia cu virusul SARS – COV-2
- Obținerea cu mare întârziere a surselor financiare destinate cercetării

12. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat:

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

1. Nelea Mătrăgună, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător. Lucrările celei de-a 19 conferință științifico-practică regională, orașul Odesa, Ucraina, 4 martie 2021 (format on-line) cu tema: „Dezvoltarea asistenței medico-sanitare primare și integrarea în asistența medicală specializată: rezultatele evolutive a covid 19 la copii”, raport oral: „Hipertensiunea arterială și obezitate la copii”
2. Svetlana Cojocari doctor în științe medicale, Nelea Mătrăgună, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, Lilia Bichir-Thoreac, cercetător științific. Lucrările celui de-al 47-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Congres webinar cu participare internațională (www.Sanatatea.ONLINE learning), 19-25 mai 2021. Prezentare de E-poster cu tema: „Metabolic syndrome in children: risk factors, aspects of diagnosis and treatment”

13. Aprecierile și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

-

14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media:

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

Nelea Matraguna. Emisiunea „Sănătate pentru toți”, Radio Moldova. Subiectul abordat „Hipertensiunea și obezitatea la copii”, 10.04.2021, ora 13⁰⁰

15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

-

16. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**

Forma de materializare a rezultatelor cercetării sunt serviciile medicale de diagnostic și tratament oferite copiilor cu sindrom metabolic din Republica Moldova actualizate în baza rezultatelor obținute în cadrul proiectului.

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Nelea Mătrăgună, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător - a fost membră a Consiliului științific specializat D 321.03-21-23 pe lângă IMSP Institutul de Cardiologie, de susținere a tezei de doctor în științe medicale a dnei Moiseeva Anna, care a avut loc pe data de 16 septembrie 2021, la ora 14⁰⁰ în format on-line, cu tema „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale”, conducător științific: Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, consultant științific: Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
- Svetlana Cojocari, doctor în științe medicale - a fost secretar științific a Consiliului științific specializat D 321.03-21-23 pe lângă IMSP Institutul de Cardiologie, de susținere a tezei de doctor în științe medicale a dnei Moiseeva Anna, care a avut loc pe data de 16 septembrie 2021, la ora 14⁰⁰ în format on-line, cu tema „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale”, conducător științific: Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, consultant științific: Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător.

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Până la moment în studiu au fost incluși 43 de copii cu vârsta 10-18 ani (lot general de cercetare), cu diagnosticul de sindrom metabolic (SM), estimat în conformitate cu criteriile IDF 2007. Raportul de gen a fost următorul: 25 (55,8%) băieți și 19 (44,2%) fete. Dintre componentele SM s-a diagnosticat în 62,8% hipertensiunea arterială (HTA), în 81,4% - hipertrigliceridemia, în 81,4% - hipo-HDL colesterolemia, iar în 37,2% - glicemia bazală modificată. Majoritatea copiilor au avut o anamneză heredocolaterală agravată prin HTA și obezitate, sunt sedentari sau moderat sedentari și au o cultură alimentară precară. Evaluând în dinamică, la intervalul de 3 luni, aceste componente sub medicația cu diferite formule medicamentoase - tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale – numit în continuare lotulul II al cercetării și tratament non-farmacologic în asociere, atât cu inhibitorii lipazei gastrointestinale cât și cu IECA - numit în continuare lotulul III al cercetării, am constatat următoarele: cele mai importante

diminuări ale valorilor tensionale s-au înregistrat în lotului III al cercetării, față de lotul II ($M=-14,20$; $m=4,341$ versus $M=-2,50$; $m=4,639$, $p<0,05$), însă diferențele înregistrate nu au fost și valide din punct de vedere statistic. Însă, cât privește dinamica IMC, cele mai importante diminuări ale acestuia s-au constatat în lotul II al cercetării, față de lotul III, dar aceste diferențe, de asemenea, au fost fără veridicitate statistică ($M=-4,49$; $m=2,083$ versus $M=-3,20$; $m=1,333$, $p<0,05$). Deși nesemnificativ statistic, totuși, valorile glicemiei bazale au diminuat mai important la copiii din lotului III al cercetării, față de lotul II ($M=-0,70$; $m=0,339$ vs $M=-0,32$; $m=0,415$; $p>0,05$). Tendințe similare am constatat și pentru insulina serică ($M=-11,04$; $m=7,097$ vs $M=-3,13$; $m=3,243$; $p>0,05$). La analiza în dinamică a parametrilor metabolismului lipidic am evidențiat următoarele: valorile LDL-C și TG serice nu au suferit schimbări importante la evaluarea dinamică vis a vis de formulele medicamentoase administrate. Însă, valorile HDL-C au crescut de cca 2,5 ori mai mult la copiii care au administrat tratament non-farmacologic în asociere numai cu inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotul II al cercetării, față de copiii care au primit tratamentul non-farmacologic în asociere cu IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale - lotului III al cercetării ($M=+0,32$; $m=0,144$ vs $M=+0,12$; $m=0,039$; $p>0,05$), dar diferențele constatate nu au fost și valide din punct de vedere statistic.

Valorile leptinei serice s-au înregistrat mai mari, semnificativ statistic, la copii cu SM față de lotul martor ($35,35\pm 2,61$ vs $7,93\pm 0,23$ ng/ml; $p<0.001$), iar ale adiponectinei mai mici ($5,08\pm 0,38$ vs $10,95\pm 0,33$ $\mu\text{g/ml}$; $p<0.001$). În dinamică valorile serice ale leptinei au diminuat mai important în lotul III al cercetării, față de lotul II ($M=-8,80$; $m=6,530$ vs $M=-4,17$; $m=4,408$; $p>0,05$), însă valorile adiponectinei au crescut mai important în lotului II al cercetării, față de lotul III ($M=+1,00$; $m=1,065$ vs $M=+0,260$; $m=0,904$; $p>0,05$), însă ambele diferențe înregistrate au fost fără veridicitate statistică. Cât privește markerii proinflamatorii - valorile IL 6 ($M=-0,90$; $m=0,530$ vs $M=-0,460$; $m=0,699$; $p>0,05$), TNF ($M=-1,33$; $m=0,847$ vs $M=-2,70$; $m=1,432$; $p>0,05$) și PCR hs ($M=-0,67$; $m=0,650$ vs $M=-0,19$; $m=0,337$; $p>0,05$) s-au micșorat în dinamică nesemnificativ statistic atât în lotul II, cât și în lotul III al cercetării.

Atât valorile reninei plasmatică ($42,20\pm 4,717$ $\mu\text{UI/mL}$ vs normative de vârstă 4.4-46.1 $\mu\text{UI/mL}$), cât și cele ale aldosteronului ($17,65\pm 2,015$ vs normative de vârstă 2.52 – 39.2 ng/dL) au fost per ansamblu încadrate în normativele de vârstă, iar raportul aldosteron/renină la toți copiii din cercetare a fost $< 3,7$. Dinamica acestor parametri nu a suferit fluctuații importante în funcție de medicația primită. Tendințe similare s-au constatat și pentru valorile adrenalinei ($7,94\pm 1,331$ $\mu\text{g/24h}$), noradrenalinei ($29,39\pm 2,805$ $\mu\text{g/24h}$) și dopaminei urinare ($287,34\pm 25,488$ $\mu\text{g/24h}$) - care nu au depășit valorile de referință caracteristice vârste, de asemenea, nu au fost influențate semnificativ statistic în dinamică de medicația primită.

Printre corelațiile cu semnificație statistică obținute putem menționa o corelație pozitivă a IMC cu valorile noradrenalinei urinare ($r=+0,42$; $p<0,01$), insulinei ($r=+0,51$; $p<0,01$) și leptinei serice ($r=+0,38$; $p<0,05$). Valorile CA au corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,54$; $p<0,01$), noradrenalinei urinare ($r=+0,33$; $p<0,05$), insulinei ($r=+0,30$; $p<0,05$) și leptinei serice ($r=+0,30$; $p<0,05$) și negativ cu valorile adiponectinei serice ($r=-0,42$; $p<0,01$).

Rezultatele obținute în cadrul proiectului în anul curent au fost reflectate în 6 lucrări științifice, dintre care - un articol a fost publicat în reviste din bazele de date SCOPUS, 3 articole - în reviste

din Registrul Național al revistelor de profil (categoria B), 2 teze au fost publicate în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare), o comunicare orală a fost prezentată în cadrul lucrărilor conferinței științifice regionale din Odesa (Ucraina), cu participare internațională, o altă lucrare a fost prezentată la lucrările celui de-al 47-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (România).

Summary

Up to the moment, the study included 43 children aged 10-18 years (general research group) with a diagnosis of metabolic syndrome (MS), estimated according to IDF 2007 criteria. The gender ratio was as follows: 25 (55.8%) boys and 19 (44.2%) girls. Of the MS components, 62.8% were diagnosed with hypertension (AH), 81.4% - hypertriglyceridemia, 81.4% - hypo-HDL cholesterolemia, and 37.2% - altered basal glycemia. Most children who had a heredocolateral history aggravated by hypertension and obesity, are sedentary or moderately sedentary and have a poor diet. Evaluating in dynamics, at the interval of 3 months, these components under medication with different drug formulas - non-pharmacological treatment in combination only with gastrointestinal lipase inhibitors - hereinafter referred to as group II of research and non-pharmacological treatment in combination with both lipase inhibitors gastrointestinal as well as with ACE inhibitors - hereinafter referred to as group III of the research, we found the following: the most important decreases in blood pressure values were registered in group III of the research, compared to group II ($M=-14.20$; $m=4,341$ versus $M=-2.50$; $m=4.639$, $p<0.05$), but the differences were not statistically valid. However, regarding the dynamics of BMI, its most important decreases were found in group II of the research, compared to group III, but these differences were also without statistical veracity ($M=-4.49$; $m= 2.083$ versus $M=-3.20$; $m=1.333$, $p<0.05$). Although statistically insignificant, however, basal blood glucose values decreased more significantly in children in group III of the research, compared to group II ($M=-0.70$; $m=0.339$ vs $M=-0.32$; $m=0.415$; $p>0.05$). We found similar trends for serum insulin ($M=-11.04$; $m=7.097$ vs $M=-3.13$; $m=3.243$; $p>0.05$). In the dynamic analysis of the lipid metabolism parameters, we highlighted the following: serum LDL-C and TG values did not undergo significant changes in the dynamic evaluation vis-à-vis the administered drug formulas. However, HDL-C values increased by approximately 2.5-fold in children who received non-pharmacological treatment in combination with gastrointestinal lipase inhibitors alone - group II of the study compared to children who received non-pharmacological treatment in combination with ACE inhibitors and gastrointestinal lipase inhibitors - research group III ($M=0.32$; $m=0.144$ vs $M=+0.12$; $m=0.039$; $p>0.05$), but the differences found were not valid statistically speaking.

Statistically, the serum leptin values were significantly higher in children with MS compared to the control group (35.35 ± 2.61 vs 7.93 ± 0.23 ng/ml; $p<0.001$), and of adiponectin higher small (5.08 ± 0.38 vs 10.95 ± 0.33 μ g/ml; $p<0.001$). In dynamics, the serum values of leptin decreased more importantly in group III of the research, compared to group II ($M=-8.80$; $m=6.530$ vs $M=-4.17$; $m=4.408$; $p>0.05$), however, adiponectin values increased more significantly in group II of the research than in group III ($M=+1.00$; $m=1.065$ vs $M=+0.260$; $m= 0.904$; $p>0.05$), but both differences were was without statistical veracity. Regarding proinflammatory markers - IL 6 values ($M=-0.90$; $m= 0.530$ vs $M=-0.460$; $m=0.699$; $p>0.05$), TNF α ($M=-1.33$; $m=0.847$ vs

M=-2.70; m=1.432; p>0.05) and hs - CRP (M=-0.67; m=0.650 vs M=-0.19; m=0.377; p>0.05) statistically, they decreased insignificant dynamics in both group II and group III of the research.

Both plasma renin values (42,20±4,717 μIU/mL vs. age norms 4.4-46.1 μUI/mL) and aldosterone values (17.65±2,015 vs. age norms 2.52 - 39.2 ng/dL) were per overall within the age norms, and the aldosterone/renin ratio in all children in the research was < 3.7. The dynamics of these parameters did not suffer significant fluctuations depending on the medication received. Similar trends were found for adrenaline (7.94±1,331 μg/24h), norepinephrine (29.39±2,805 μg/24h) and urinary dopamine (287,34±25,488 μg/24h) - which did not exceed the characteristic age reference values that were also not statistically significantly influenced in the dynamics of the medication received.

Among the correlations with statistical significance obtained we can mention a positive correlation of BMI with the values of urinary noradrenaline (r=+0.42; p<0.01), insulin (r=+ 0.51; p<0.01) and serum leptin (r=+0.38; p<0.05). AC values correlated positively, statistically significant, with systolic blood pressure values (r=+0.54; p<0.01), urinary norepinephrine (r=+0.33; p<0.05), insulin (r=+0.30; p<0.05) and serum leptin (r=+0.30; p<0.05) and negative with serum adiponectin values (r=-0.42; p<0.01).

The results obtained within the project in the current year were reflected in 6 scientific papers, of which - one article was published in journals from the SCOPUS databases, 3 articles - in journals from the National Register of profile journals (category B), 2 theses were published in the proceedings of international scientific conferences (abroad), an oral communication was presented at the proceedings of the regional scientific conference in Odessa (Ukraine), with international participation, another paper was presented at the 47th National Congress of the Romanian Society of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases (Romania).

19. Recomandări, propuneri

- Eficientizarea algoritmului de diagnostic și tratament a sindromului metabolic la copii prin diseminarea și implementarea rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului.

Conducătorul de proiect: Nelea Mătrăgună _____

Data: _____

LS

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
Cifrul proiectului: 20.80009.8007.33

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Cheltuieli	2	386,2		386,2
Cheltuieli de personal	21	202,5		202,5
Remunerarea muncii	211	163,3		163,3
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211	163,3		163,3
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	163,3		163,3
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	39,2		39,2
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	39,2		39,2
Bunuri și servicii	22	183,7		183,7
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	183,7		183,7
Total		386,2		386,2

Conducătorul organizației: Moscalu Vitalie

Contabil șef: Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect: Mătrăgună Nelea

Data: _____

LȘ

Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.33

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Mătrăgună Nelea	1960	Cerc.șt.principal	0,5	04.01.2021	
2.	Cojocari Svetlana	1975	Cerc.șt.coordonator	1,0	04.01.2021	
3.	Bichir-Thoreac Lilia (concediu de maternitate)	1976	Cerc.științific	0,5		
4.	Stamati Adela (fără remunare)	1962	Cerc.științific	0,25		
5.	vacansie		Cerc.științific	0,25		

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	0
--	---

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
---	--

Conducătorul organizației: Moscalu Vitalie

Contabil șef: Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect: Mătrăgună Nelea

Data: _____

LȘ

INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate** rapoartele incomplete, fără toate semnăturile și parafa instituției și care nu corespund cerințelor de tehnoredactare (pct. 7).
2. Neprezentarea rapoartelor anuale sau prezentarea rapoartelor ce nu corespund cerințelor, admite rezoluțiunea contractelor.
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* (https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro).
4. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activității de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
5. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.**
6. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
7. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
 - a) Se va exclude textul în culoare roșie (modelul raportului, Anexa 1, 1A, 1B și 1C) din raportul final, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată (de ex. *denumirea și cifrul, perioada de implementare a proiectului, anul/anii; nume, prenume; etc.*).
 - b) Câmpurile cu mențiunea „*optional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
 - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
 - d) Copertarea se va face după modelul european – spirală.

