



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA  
CNRS UNITATEA 561 din Paris



dépasser les fr



*Exprimăm profunde recunoștințe Ministerului Afacerilor Externe al Franței  
pentru suportul financiar substanțial acordat  
și echipei lui Michèle Garabédian pentru tutelarea părintească și sfaturile prețioase  
oferite pe  
parcursul a 10 ani de colaborare științifică internațională*

**Impactul PNUp (SNPp) al genei VDR  
corelat cu statusul vitaminei D și factorul  
alimentar  
asupra sănătății osoase și dezvoltării  
fizice  
la copii și adolescenți**



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI



- Deficitul de vitamina D a atins pragul de pandemie și constituie o problemă majoră de sănătate publică pe întregul glob
- Peste 1 miliard de persoane în lume au deficit sau insuficiență de vitamină D

(M. Holick, 2015).



- AU - Australia
- CA - Canada
- CH- China
- IN - India
- KR - Coreea
- MA - Malazia
- ME - Orientul Mijlociu
- MO - Mongolia
- NZ - Noua Zelandă
- NA - Africa de Nord
- NE - Europa de Nord
- USA - SUA



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI



- **Incidența rahitismului carențial (vitamino-D deficit) în Republica Moldova - 56,5%**

## ***Sursa:***

**Studiul epidemiologic asupra unui eșantion din 200 de copii sub vârsta de 2 ani din nordul și centrul Republicii Moldova efectuat cu suportul UNICEF, coordonat - CNRS UNITATEA 561 & Comitetul Internațional al metabolismului fosfo-calcic și al Vitaminei D cu sediul la Paris.**

***(Voloc Alexandru, Garabédian Michèle, Chauliac Michel, UNICEF, 1989, 2001).***



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI



- **Deficitul de vitamină D poate rezulta în:**
  - **hipocalcemie la nou-născuți, rahitism/osteomalacie la copii și adolescenți, obezitate, osteoporoză, diabet, hipertensiune arterială, sindrom premenstrual la adolescente, depresie, fibromialgie, sindrom de astenie cronică, schizofrenie, maladii neuro-degenerative, inclusiv maladia Alzheimer, sarcopenia la adulți, etc., etc.**
- **Carență vitaminei D poate contribui la dezvoltarea a 17 tipuri de cancer (sîn, colon, prostate...), maladiilor cardiovasculare, AVC, maladiilor autoimune, patologiilor periodontului;**
- **Vitamina D are un rol protector al SNC, sistemului imun, de ameliorare a funcției neuromusculare, stării psihoemoționale și în reducerea durerii.**



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBL



dépasser les frontières



- **In 50-80% masă minerală osoasă este determinată de factorii genetici, confirmați prin:**
    - **depistarea mutațiilor genetice la pacienții cu masă osoasă patologică (rahitism, osteoporoză, osteopetroză, densitate osoasă înaltă autosom dominantă)**
    - **asocierea masei osoase cu diferite variante genetice la persoanele sănătoase și cele osteoporotice.**
  - **genele implicate în metabolismul calcic și osos:**
    - **gena receptorului pentru vitamina D (VDR)**
    - **gena receptorului pentru estrogeni**
    - **gena de collagen 1 $\alpha$ 1**
    - **gena TGF $\beta$ 1.**
-



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI



- **Atît la nivel național cît și cel internațional, deficitul de vitamina D n-a fost declarat oficial stare de urgență de sănătate publică !**



# ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEM



- **Datele literaturii arată că pînă în prezent, deformările membrelor inferioare, atribuite deficitului de vit. D și/sau de calciu, au fost observate și studiate cu predilecție la copiii și adolescenții care locuiesc în Africa, Asia sau Orientul Mijlociu (*Fraser D, 2004, Craviari T, 2006, Pettifor J, 2008*).**
- **Cazurile sporadice raportate în Europa, America și Australia, se referă, de obicei, la copiii sau descendenții părinților care imigrase din țările susmenționate (*Fraser D e al. 2004, Ladhani S et al. 2009, Pettifor J, 2011, Voloc A & Garabèdian M, 2012/2016*).**



# SCOPUL STUDIULUI



dépasser les frontières



- **Evaluarea impactului deficitului vitaminei D asupra metabolismului fosfocalcic, dezvoltării fizice și a sănătății osoase în corelație cu factorii genetici și alimentari la copii și adolescenți din Republica Moldova**





# MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE



dépasser les frontières

Studiul a cuprins 297 de subiecți, împărțiți în  
2 loturi:

**1. Lotul martor ( $L_0$ ) din Gimnaziul Internat din Orhei (latitudine,  $47^\circ\text{N}$ ), a inclus 226 de copii și adolescenți: 97 f (43%) și 129 b (57%)**

**Vîrsta medie a fetelor a fost egală cu  $11,5 \pm 0,7$**

**Vîrsta medie a băieților a fost  $11,4 \pm 0,11$**

**2. Lotul de studiu ( $L_1$ ) a cuprins 71 de copii: 33 f (46,47%) și 38b (53,53%), spitalizați în incinta SCMC nr.1 din Chișinău (latitudine,  $47^\circ 21'\text{N}$ )**

**Vîrsta medie a fetelor a fost egală cu  $9,2 \pm 0,36$**

**Vîrsta medie a băieților a fost  $8,9 \pm 0,31$**

---



# MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

IMSP SCMC nr.1 (Chișinău) & Gimnaziul Internat de c  
(mun.Orhei)

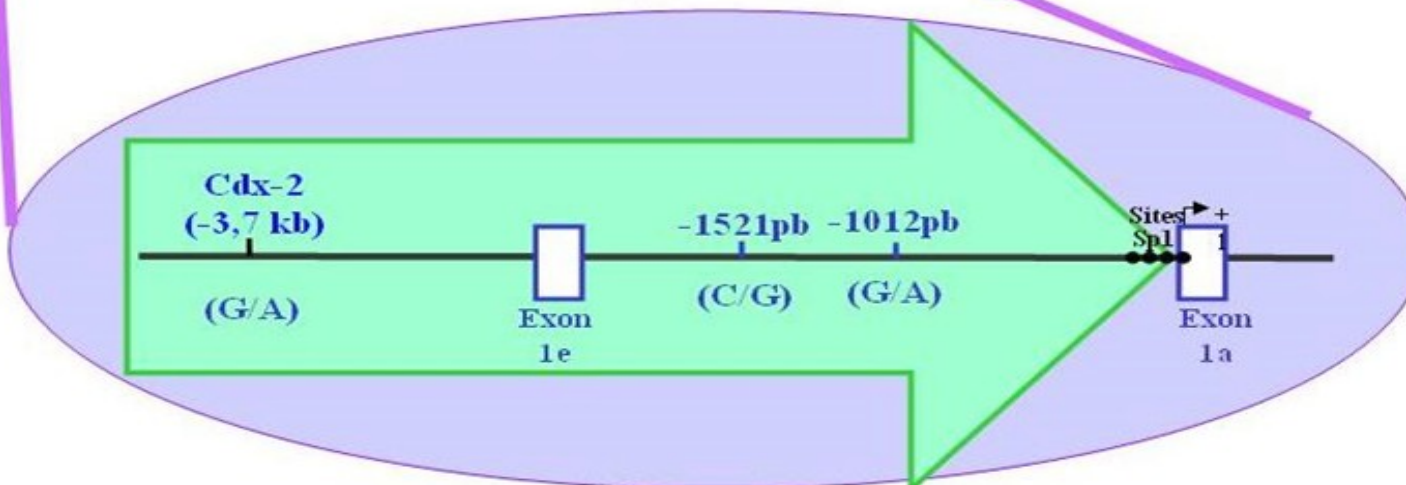
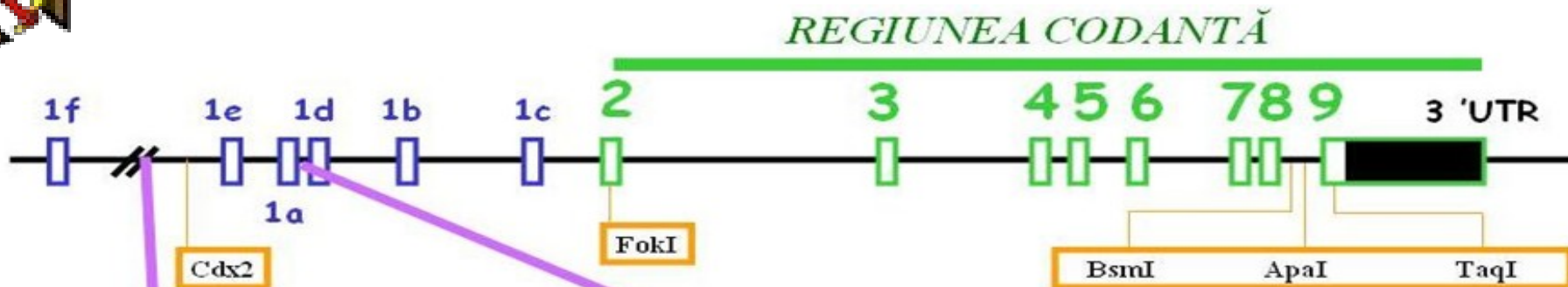


- **examinarea personală a tuturor subiecților incluși în studiu**
- **investigarea clinică și biochimică**
- **antropometria**
- **Analiza aporturilor nutriționale conform meniului săptămânal - în baza tabelului CIQUAL al compoziției nutritive a alimentelor (<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL>)**
- **CNRS UNITATEA 561 (Spitalul Saint Vincent de Paul, Paris)**
  - **determinarea statusului vitaminei D (trusa Nikols),**
  - **investigațiile molecular-genetice (PNU- SNP ale promotorului VDR),**
  - **prelucrarea statistică și interpretarea rezultatelor obținute,**
  - **prezentarea rezultatelor colaboratorilor INSERM și membrilor Comitetului internațional al metabolismului fosfocalcic și al vitaminei D cu sediul la Paris**
- **INSTITUTUL COCHIN (Paris) - Secvenționarea ADN.**



# Polimorfismul nucleotidic unic (PNU) al genei VDR

(Desen: Garabédian Michèle, Voloc Alexandru, et al. 2007)





# Polimorfismele nucleotidice unice (SNP)

## Cdx-2 G/A, -1020 C/G și -1012 G/A



- ✓ **Polimorfismul nucleotidic unic 1012 G/A VDRp a fost asociat cu înălțimea la adolescenți (d'Alèsio A and Garabédian M, 2005) și cu riscul fracturilor la persoanele în vârstă (Fang Y, d'Alèsio A, 2005);**
- ✓ **Polimorfismul Cdx-2 G/A VDRp, a fost asociat cu masa osoasă (Arai H et al. 2001) și cu riscul de fracturi la persoanele în etate (Fang Y et al. 2006);**



**Polimorfismul nucleotidic unic al promotorului genei VDR, markerii sănătății osoase și ai deformărilor membrelor inferioare au fost analizați prin prisma a 3 valori ale pragurilor statusului vit. D - 25(OH)D:**

- $\leq 30$  nmol/L (10 - 12 ng/ml) - status carențial**
- $\leq 50$  nmol/L (12 - 20 ng/ml) - status insuficient**
- 51 - 70 nmol/L ( $\geq 20$  ng/ml) – status optim**

**NB: 150 – 300 nmol/L (>60 ng/ml) – hipervitaminaza D)**



## **STATUSUL 25(OH)D LA COPII LA VIRSTA PREPUBERTARĂ ȘI PUBERTARĂ ÎN LOTUL DE CERCETARE, SCMC nr.1 din mun.Chișinău (latitudine, 47°21'N)**

- Valorile medii ale 25(OH)D serice constituiau  $36,2 \pm 11,7$  nmol/L fără diferențe de statut pubertar, gen sau reședință;
- Incidența valorilor pragurilor statusului 25(OH)D:
  - $\leq 30$  nmol/L (10 - 12 ng/ml) - 41%
  - $\leq 50$  nmol/L (12 - 20 ng/ml) - 83%



# STATUSUL 25(OH)D LA COPII LA VIRSTA PREPUBERTARĂ ȘI PUBERTARĂ ÎN LOTUL MARTOR din mun.

- Valorile medii ale 25(OH)D serice erau egale cu  $43,7 \pm 15,7$  nmol/L (latitudine,  $47^\circ\text{N}$ )
  - Fete:  $40,2 \pm 14,7$  nmol/L
  - Băieți:  $46,5 \pm 16$  nmol/L
- La băieți și fete incidența valorilor pragurilor statusului 25(OH)D s-a repartizat în felul

Nivelul Vit. D	$\leq 30$ nmol/L	$\leq 50$ nmol/L	$\leq 70$ nmol/L
La băieți	15%	65%	91%
La fete	28%	57%	93%



# Portul alimentar în proteine



dépasser les frontières

ORHEI (Gimnaziul internat)

Chișinău (Spitalul de copii nr.1)

## Proteine

Copii	Adolescenți	Copii	Adolescenți
<b>2,5±0,4g/kg</b>	<b>1,8±0,3 g/kg</b>	<b>2,6±0,12 g/kg</b>	<b>2,6±0,12g/kg</b>
<b>Total</b>	<b>75 g/zi</b>	<b>89 g/zi</b>	
<b>Inclusiv de origine animalieră</b>	<b>24 g/zi</b>	<b>48 g/zi</b>	





# portul alimentar în calorii



ORHEI (Gimnaziul internat)		Chișinău (Spitalul de copii nr.1)
<b>Total calorii</b>	<b>2842 kcal</b>	<b>3162 kcal</b>



# Aporturile alimentare zilnice



Aporturile alimentare zilnice	ORHEI(GimnaziulInternat)	Chișinău (Spitalul de copii nr.1)
Magneziu	115 mg	233,8 mg
Fosfor	921 mg	1003 mg
Calciu Inclusiv cu Lapte/produse lactate	403 mg  69 mg	930 mg  550 mg

## NECESARUL ZILNIC RECOMANDAT DE CĂTRE PROGRAMUL NAȚIONAL DE ALIMENTAȚIE, 2008

Microelementele	Copii	Adolescenți
Magneziu	4 – 8 ani: 130 mg	240 mg
Fosfor	Copii : 460 - 500 mg Copii mici : <b>100 - 275 mg</b>	1000 - 1250 mg
Calciu	4 – 8 ani: 700 mg 9 – 11 ani: 1000 mg	1200 – 1300 mg

# Rezultate comparative dintr lotul martor (Orhei - L<sub>0</sub>) cu cel din lotul de cercetare (Chișinău - L<sub>1</sub>):



**Am stabilit efectul legat de centrul**

## Copiii și adolescenții din lotul martor (L<sub>0</sub>):

- erau de statură mai joasă (- 0,6 DS;  $p < 0,001$ );
- aveau o frecvență mai înaltă a deformărilor membrelor inferioare ( $p < 0,001$ );
- sufereau mai frecvent de dureri osoase (8% față de 2%);
- aveau o frecvență practic similară a convulsiilor (3% și 2%);
- aveau un nivel mai scăzut al Ca seric ( $p < 0,001$ ) și al Mg seric ( $p < 0,001$ );
- copiii din lotul martor, ajustați după vârstă, aveau o statură mai mică decât cei din Franța cu -1 DS ( $p < 0,0001$ ), dar un IMC similar;



- **În mod surprinzător, 36% dintre copiii lotului martor (L<sub>0</sub>) aveau deformări ale membrelor inferioare în cazul când nivelul 25(OH)D era  $\leq 30$  nmol/L**
- **Deformările membrelor inferioare asociate cu nivelul scăzut al 25(OH)D au fost depistate înainte (57%) și în timpul (30%) pubertății atât la fete cât și la băieți**



## Indicii biochimici din lotul martor (Lo)

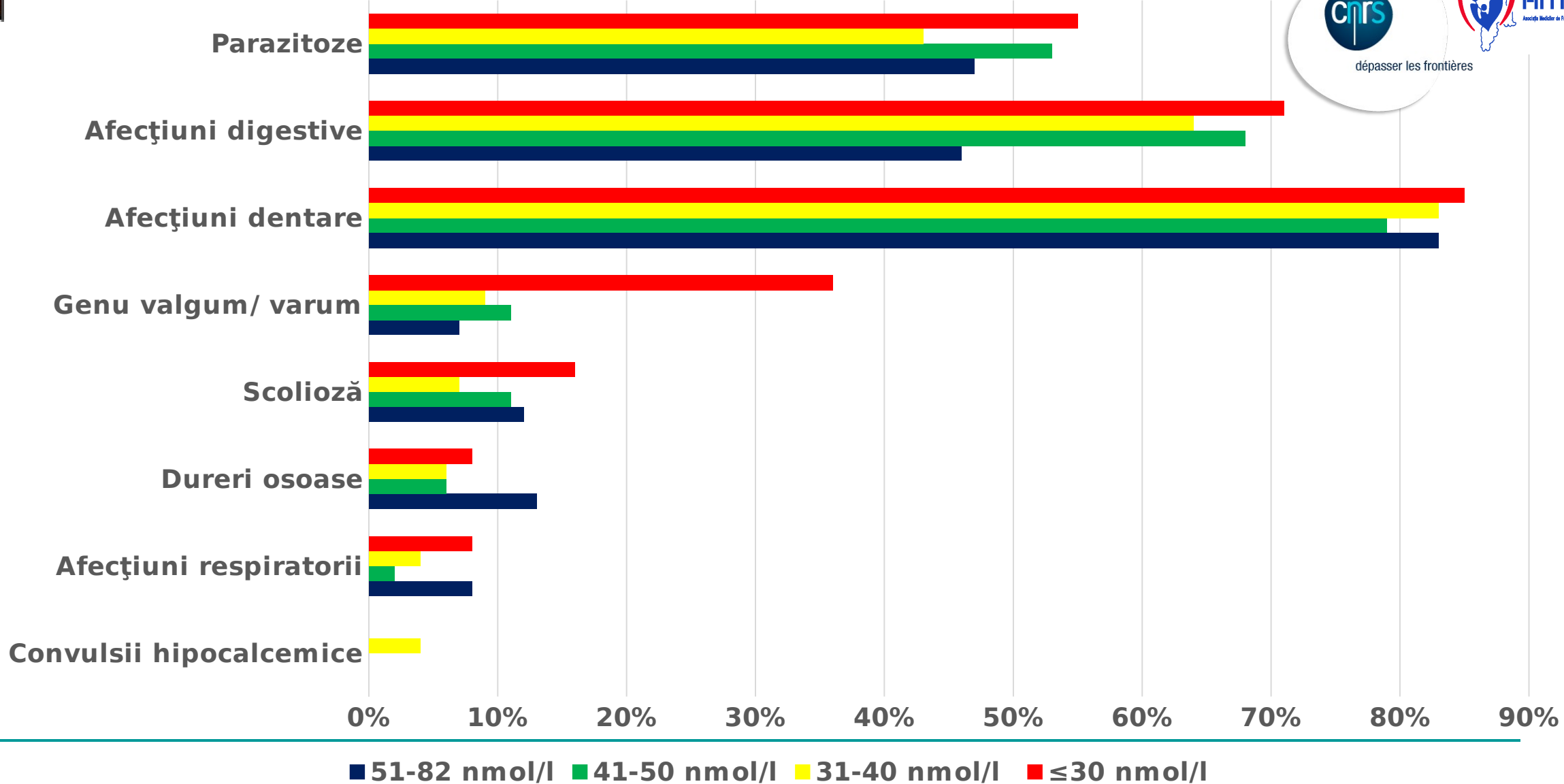


- **Activitate fosfatazei alcaline era crescută înainte de pubertate;**
- **S-a constatat o tendință spre valori scăzute ale calciului seric la copiii cu valori ale 25(OH)D  $\leq$  30 nmol/L;**
- **Valori medii mai joase ale calciului seric s-au observat și la adolescenții cu nivelul 25(OH)D  $\leq$  30 nmol/L;**
- **Valorile calciului seric rămân scăzute la adolescenții cu statusul vitaminei D  $\leq$  50 nmol/L;**



# EVALUAREA STATUSULUI VITAMINEI D ȘI IMPACTUL SĂU CLINIC

Caracteristicile clinice în funcție de nivelul 25(OH)D





# STATUSUL 25(OH)D ȘI SNPp



Distribuția polimorfismelor nucleotidice unice în *locus-ul* **-1012** al promotorului VDR a fost similar celei raportate anterior de către savanți în cohortele europene.

Variantele	Caen (Franța)	Chișinău (MD)	Orhei (MD)
varianta A/A	31%	23%	35%
varianta A/G	51%	63%	44%
varianta G/G	18%	14%	21%

În *locus* martor (Orhei), nu s-a observat nicio asociere a 25(OH)D, nivelului calcemiei sau al deformărilor membrelor inferioare cu polimorfismul nucleotidic unic VDR.

În cazurile prezenței a unui Hap1 sau a două Hap1, nivelul calciului riscă a fi scăzut mai ales la subiecții cu alimentație precară cu consum scăzut de calciu/lapte/produse lactate și bogată în fibre (Lo)



# CONCLUZII



Rezultatele studiului demonstrează că deformările membrelor inferioare și nivelurile joase ale calciului seric pot fi frecvente și în subgrupurile de copii și adolescenți de rasă caucaziană, ceea ce confirmă impactul major al deficitului combinat de calciu/lapte și vitamina D asupra mineralizării oaselor în perioada prepubertară și pubertară;

2. În prezența factorilor de risc, cum ar fi aportul scăzut de calciu/lapte/produse lactate, agravat de malabsorbția intestinală și parazitoze, nivelul optim al 25(OH)D pentru dezvoltarea normală a scheletului și homeostazei fosfocalcice, trebuie să fie mai mare de 30 nmol/l și, eventual mai mare de 50 nmol/l, fiind în concordanță cu valorile pragurilor propuse, pentru asigurarea unei sănătăți osoase optime în perioada de creștere intensivă a organismului;
3. Rezerve mai mari ale vitaminei D sunt necesare în cazul unui deficit în aportul de calciu, de exemplu la adolescenți, când creșterea și mineralizarea osoasă sunt mai intense;
4. În studiul nostru, nicio asociere a 25(OH)D cu nivelul calcemiei sau cu deformările membrelor inferioare nu a fost influențată de către PNU al VDR la copiii din lotul martor unde frecvența deformărilor membrelor inferioare a fost cea mai înaltă.



