

## ARTICLE

la insulină este destul de înaltă la pacienții nondiabetici cu insuficiență cardiacă. Aceste comorbidități cresc riscul de diabet zaharat, formând un cerc vicios. Scopul studiului a fost determinarea perturbărilor metabolice și a rolului DZ la pacienții cu sindrom cardiorenal. Studiul prospectiv a inclus 170 de pacienți cu insuficiență cardiacă, internați în Clinica de cardiologie, SCM „Sfânta Treime” din Chișinău, în perioada ianuarie 2016 – decembrie 2017. Au fost evaluați 170 de pacienți: 83 cu sindrom cardiorenal și 87 fără afectare renală. Diabetul zaharat a fost atestat în 50,6% cazuri în lotul de studiu și în 46,0% cazuri în lotul de control. În studiul dat, diabetul zaharat nu este un factor independent de risc pentru sindromul cardiorenal. Acest lucru poate fi explicat prin scurta durată a DZ. Însă acesta este un important marker pentru prognosticul mortalității și a evenimentelor cardiovasculare acute.

**Cuvinte-cheie:** sindrom cardiorenal, diabet zaharat, insuficiență cardiacă

**Summary****Metabolic disturbances assessment and the role of diabetes in cardiorenal syndrome patients**

The role of diabetes is well known as a cardiovascular risk factor as well as in the nephropathy development and progression. The ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) defines the type 2 cardiorenal syndrome when a cardiac pathology leads to kidney damage, and type 5 cardiorenal syndrome is considered when a pre-existing pathology leads to both cardiac and renal impairment. On the other hand, the prevalence of obesity, metabolic syndrome and insulin resistance is quite high in non-diabetic heart failure patients. These comorbidities increase the risk of diabetes and other glycemetic disorders, thus constituting a vicious circle. Purpose of the study was to assess the metabolic disturbances and type 2 diabetes impact in cardiorenal syndrome patients. The prospective study included 170 heart failure patients with reduced and intermediate ejection fraction who were hospitalized in the Cardiology Clinic, SCM “Sfanta Treime» in Chisinau between January 2016 and December 2017. 170 patients were evaluated: 83 subjects with cardiorenal syndrome and 87 heart failure subjects without renal impairment. Diabetes mellitus was found in 50,6% of the study group and 46,0% of the control group. In the present study, diabetes mellitus is not an independent risk factor for cardiorenal syndrome. This can be explained by the short duration of diabetes, according to the literature data in the natural course of the diabetes the risk of nephropathy is increased after 5 years.

**Keywords:** heart failure, diabetes, cardiorenal syndrome

**Резюме****Определение метаболических нарушений и роли диабета у пациентов с кардиоренальным синдромом**

Роль диабета хорошо известна как сердечно-сосудистый фактор риска, а также в развитии и прогрессировании нефропатии. ADQI (Инициатива по качеству острого диализа) определяет кардиоренальный синдром 2-го типа, когда патология сердца приводит к нарушению функции почек, а кардиоренальный синдром 5-го типа рассматривается, когда ранее существовавшая патология приводит к сердечной и почечной недостаточности. С другой точки зрения, распространенность ожирения,

CZU: 616.12-008.46-06:616.61

**DETERMINAREA PERTURBĂRILOR METABOLICE  
ȘI A ROLULUI DIABETULUI ZAHARAT  
LA PACIENȚII CU SINDROM CARDIORENAL**

**Elena BIVOL, Liviu GRIB, Lilia PRUTEANU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

**Rezumat**

Diabetul zaharat este un factor de risc cardiovascular recunoscut, dar și un factor ce provoacă nefropatie. Conform Consensului ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), diagnosticul de sindrom cardiorenal de tip 2 este stabilit când o patologie cardiacă provoacă afectarea renală, iar sindromul cardiorenal de tip 5 – când o patologie preexistentă, cum este diabetul, induce concomitent insuficiență cardiacă și renală. Totodată, prevalența obezității, a sindromului metabolic și a rezistenței

метаболического синдрома и инсулинорезистентности довольно высока у пациентов с сердечной недостаточностью при отсутствии диабета. Эти заболевания увеличивают риск диабета и других гликемических расстройств, образуя тем самым порочный круг. Целью данного исследования было оценить метаболические нарушения и влияние диабета 2 типа у пациентов с кардиоренальным синдромом. В проспективное исследование были включены 170 пациентов со сердечной недостаточностью со сниженной и средней фракцией выброса, госпитализированных в кардиологическую клинику МКБ «Святая Троица» г. Кишинэу, в период с января 2016 года по декабрь 2017 года. Были обследованы 170 пациентов: 83 с кардиоренальным синдромом и 87 со сердечной недостаточностью без нарушения функции почек. Сахарный диабет был обнаружен у 50,6% пациентов основной группы и у 46,0% контрольной группы. В настоящем исследовании сахарный диабет не является независимым фактором риска развития кардиоренального синдрома. Это можно объяснить короткой продолжительностью диабета. Согласно литературным данным в естественном течении диабета, риск нефропатии увеличивается через 5 лет.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диабет, кардиоренальный синдром

## Introducere

Factorii de risc în patologia cardiovasculară sunt un subiect constant de studiu. Prezența sindromului metabolic este asociată cu dublarea riscului de boli cardiovasculare și creșterea mortalității. Pe de o parte, afectarea renală este cea mai frecventă comorbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă (20-63%) și este asociată cu majorarea mortalității de orice cauză, iar DZ este bine cunoscut atât ca factor de risc CV, cât și în dezvoltarea și progresarea nefropatiei. Conform definiției conferinței de consens [1], situația când o patologie preexistentă duce atât la afectare cardiacă, cât și la afectare renală, se va considera SCR de tip 5. Pe de altă parte, prevalența obezității, sindromului metabolic și insulinorezistenței este destul de înaltă la pacienții cu ICC fără DZ. Aceste comorbidități cresc riscul de DZ și alte tulburări ale metabolismului glicemic, astfel constituind un cerc vicios. Trialurile mari axate pe SCR în ICC nu au avut DZ ca un criteriu de excludere [2, 3], de aceea am decis să examinăm „pacientul real”, nu „pacientul ideal”.

**Scopul** studiului a fost determinarea perturbărilor metabolice și a rolului diabetului zaharat la pacienții cu sindrom cardiorenal.

## Material și metode

Am investigat 170 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție <49%. Sindromul cardiorenal a fost definit ca rata filtrării glomerulare, apreciată prin ecuația CKD-EPI în baza creatininei serice

și cistatinei C <60 ml/min/m<sup>2</sup>. Sindromul metabolic a fost definit conform criteriilor IDF (2006). Datele au fost prelucrate prin programul SPSS 20.

## Rezultate și discuții

Pentru a caracteriza gradul de perturbare a metabolismului glucidic, a fost evaluat nivelul glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, insulinei bazale și indicelui HOMA-IR, iar pentru aprecierea afectării metabolismului lipidic a fost investigat nivelul colesterolului total și al trigliceridelor. Suplimentar, am testat nivelul acidului uric (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Caracteristica comparativă a parametrilor metabolici în grupurile de studiu

Parametrii evaluați	SCR	Fără SCR	P
Glicemia bazală, M±m, mmol/l	7,49±0,44	7,33±0,41	>0,05
Glicemia postprandială, M±m, mmol/l	12,83±2,64	12,38±2,18	>0,05
Insulina, M±m, μU/mL	17,99±1,64	21,32±2,67	>0,05
HOMA-IR, M±m	6,52±0,84	8,83±1,67	>0,05
Colesterolul total, M±m, mmol/l	4,70±0,18	4,59±0,15	>0,05
LDL-colesterolul, M±m, mmol/l	3,04±0,15	3,08±0,14	>0,05
Trigliceridele, M±m, mmol/l	2,07±0,21	1,36±0,044	<0,05
Acidul uric, M±m, μmol/l	418,49±13,54	367,29±14,72	<0,05

Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic pentru nivelul glicemiei în loturi. Glicemia bazală a avut valoarea medie de 7,49±0,44 mmol/l în lotul de studiu și 7,33±0,41 mmol/l în cel de control (p>0,05), iar glicemia postprandială a avut valoarea medie egală cu 12,83±2,64 mmol/l în lotul de studiu și 12,38±2,18 mmol/l în cel de control (p>0,05).

Ulterior, au fost analizați parametrii metabolismului lipidic (tabelul 1). Astfel, la pacienții cu sindrom cardiorenal (SCR) au fost determinate valori ale colesterolului total de 4,70±0,18 mmol/l, LDL-colesterolului – de 3,04±0,15 mmol/l și trigliceridelor – de 2,07±0,21 mmol/l. La persoanele fără SCR, nivelul plasmatic al colesterolului total s-a dovedit a fi mai redus, comparativ cu cel al pacienților cu SCR (4,59±0,15 mmol/l), iar nivelul LDL-colesterolului era de 3,08±0,14 mmol/l. Nu s-au obținut diferențe statistice între nivelurile colesterolului total sau ale LDL-colesterolului în grupurile cu și fără SCR (p>0,05). În ceea ce privește nivelul trigliceridelor, analiza statistică a datelor obținute a evidențiat diferențe statistice semnificative între valorile medii la persoanele

cu SCR și cele fără SCR –  $2,07 \pm 0,21$  versus  $1,36 \pm 0,044$  mmol/l ( $p < 0,05$ ).

În plus, la 82 de pacienți a fost determinat nivelul acidului uric. În comparație cu pacienții cu ICC fără afectare renală (lotul-martor), după evaluarea indicilor de laborator s-a constatat o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) pentru acidul uric, valoarea medie în lotul de bază constituind  $418,49 \pm 13,54$   $\mu$ mol/l, pe când în lotul-martor –  $367,29 \pm 14,72$   $\mu$ mol/l, ceea ce demonstrează că hiperuricemia are un caracter mai agresiv la pacienții cu sindrom cardiorenal comparativ cu cei fără SCR.

Asocierea parametrilor metabolici examinați anterior – alterarea metabolismului glucidic, dislipidemia, obezitatea, HTA și rezistența la insulină – susține diagnosticul de sindrom metabolic și determină riscul CV crescut. La examinarea unei cohorte de 3333 de subiecți fără insuficiență cardiacă cronică (ICC), Wang și colab. au descris corelația inversă a peptidelor natriuretice cu toate componentele sindromului metabolic, cu excepția HTA [4].

În acest context, am considerat necesar să analizăm rata sindromului metabolic în loturi. După analiza independentă a parametrilor și aplicarea criteriilor conform recomandărilor Federației Internaționale de Diabet (IDF) din 2006, sindromul metabolic a fost identificat în 39 (47%) cazuri în lotul de studiu și în 31 (35,6%) cazuri în cel de control, fără diferențe semnificative statistic,  $p > 0,05$  (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Rata sindromului metabolic la pacienții cu SCR

		Sindromul cardiorenal		P
		Prezent, nr. (%)	Absent, nr. (%)	
Sindromul metabolic	Absent, nr. (%)	44 (53%)	56 (64,4%)	>0,05
	Prezent, nr. (%)	39 (47%)	31 (35,6%)	
Total		83 (100%)	87 (100%)	

Prezența insulinorezistenței este esențială pentru sindromul metabolic, însă în ultimii ani este recunoscută tot mai mult ca factor de risc atât pentru afecțiunile CV, cât și pentru cele renale, independent de prezența diabetului zaharat [5, 6].

În acest context, cercetările existente au demonstrat că rezistența la insulină, fie din cauza creșterii compensatorii a insulinei circulante, fie prin sporirea endogenă a secreției de insulină, aportul exogen sau deficitul genetic al receptorilor insulinici se corelează direct cu disfuncția endotelială, HTA și afectarea renală [7]. Creșterea rapidă a insulinemiei a fost asociată cu retenția de sodiu, fenomen absent la folosirea cronică a insulinei (>6 zile) [8].

A fost descrisă și activitatea atipică a sistemului renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) cu creșteri

ale nivelului angiotensinei și aldosteronului, cu creșteri ulterioare ale angiotensinei (Ang) II, ce duc la modificarea căilor de semnalizare a insulinei, formarea speciilor reactive de oxigen și disfuncția endotelială în boli cardiovasculare și renale [8, 9]. În plus, rezistența la insulină a corelat bine cu proteinuria în boala cronică renală (BCR) și în disfuncția diastolică în BCV, sugerând astfel un rol esențial al rezistenței la insulină ca potențial mecanism de unificare în sindromul metabolic și cel cardiorenal [9, 10].

În studiul nostru, valoarea medie a insulinei a fost mai mică la pacienții din lotul de bază –  $17,99 \pm 1,64$   $\mu$ mol/l versus  $21,32 \pm 2,67$   $\mu$ mol/l în lotul de control, pe când insulinorezistența a fost mai marcată în lotul fără SCR, valoarea HOMA-IR constituind  $6,52 \pm 0,84$  un. în lotul cu SCR vs  $8,83 \pm 1,67$  un. în restul cazurilor ( $p > 0,05$ ). Insulina și HOMA-IR nu au corelat cu rata filtrării glomerulare (RFG), FEVS (fracția de ejeție a ventriculului stâng) sau NT-proBNP, însă s-au înregistrat corelații importante cu durata la un infarct miocardic ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ) sau un accident vascular cerebral ( $0,42$ ,  $p > 0,05$ ) suportat (ani). Corelații importante cu prezența DZ nu au fost depistate ( $r = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ), ceea ce confirmă faptul că insulinorezistența poate fi considerată un factor de risc, indiferent de prezența DZ [6].

Studii recente descriu frecvent perturbări ale metabolismului glucidic cu implicarea DZ ca factor suplimentar în evoluția patologiei cardiorenale existente. Studiile populaționale largi nu au reușit să diferențieze particularitățile SCR de tip 2 la pacienții cu sau fără DZ, majoritatea rezumându-se la descrierea prevalenței destul de înalte – 41-42% – a DZ la subiecții cu afectare renală și de 26,6-34,06% la cei fără SCR [11, 12].

Analiza datelor din tabelul 3 arată nu doar o rată înaltă a DZ în loturi, ci și lipsa compensării acestuia. Ne-am propus să analizăm ulterior impactul DZ asupra funcției renale.

**Tabelul 3**

Evaluarea hiperglicemiei și a indicelui DZ în lotul de studiu

Parametri evaluați	Specificare	Lot de cercetare SCR, nr. (%)	Lot de control fără SCR, nr. (%)
Hiperglicemie		49 (59,0%)	44 (50,6%)
DZ		44 (53,0%)	41 (47,1%)
Tratament DZ	Fără	8 (18,2%)	12 (29,3%)
	Fitoterapie	0 (0,0%)	3 (7,3%)
	Metformină	20 (45,5%)	11 (26,8%)
	Gliclazidă	4 (9,1%)	2 (4,9%)
	Insulină	12 (27,3%)	13 (31,7%)
Antecedente familiale DZ		8 (9,6%)	7 (8,0%)

Conform datelor prezentate în *tabelul 3*, rata hiperglicemiei în cele două grupuri are valori apropiate: 59,0% în lotul de studiu și 50,6% în cel de control. Nu s-au constatat corelații cu semnificație statistică între hiperglicemia de orice cauză și prezența SCR ( $r=0,01$ ;  $p<0,001$ ). DZ a fost constatat în 53% cazuri în lotul de studiu și în 47,1 % cazuri în cel de control. Conform datelor din 2018 ale Societății Europene de Cardiologie, 30-40% din pacienții cu ICC, indiferent de nivelul FEVS, au DZ [13]. În studiul OPTIMIZE-HF, prevalența DZ a constituit 42% într-o cohortă de 43.000 subiecți cu ICC și FE redusă, în afara divizării pe tipuri de DZ [14]. Conform datelor Registrului Suedez de ICC, rata DZ este de 21% la pacienții cu funcția renală păstrată și de 26-36% la cei cu RFG diminuată [2]. Studiul CHART a descris DZ la 17,1% pacienți cu ICC și RFG  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și de 21,9-28,1% pentru bolnavii cu ICC și RFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [3].

Durata medie a DZ a fost de  $2,66\pm 0,19$  ani (95%; CI 2,14-3,06,  $p<0,001$ ) la subiecții cu SCR și de  $2,46\pm 0,2$  ani (95%; CI 2,26-3,06,  $p<0,01$ ) la cei fără SCR. Comparativ, în lotul retrospectiv durata DZ a fost mai îndelungată:  $5,69\pm 0,97$  ani pentru lotul cu SCR și  $3,43\pm 0,39$  ani în lipsa SCR. În lotul de studiu au predominat pacienții tratați cu metformină (45,5% versus 28,6%), în lotul fără afectare renală a fost crescută ponderea celor fără tratament (28,6% vs 18,2%) sau cu tratament insulinic (34,3% vs 27,3%). Nu a fost identificată vreo corelație între SCR și hiperglicemie, DZ, durata sau tratamentul DZ.

Astfel, în studiul prezent, DZ nu este un FR independent pentru SCR (RR=1,1, 95% CI 0,7-1,49,  $p>0,05$ ), ceea ce se poate explica prin durata scurtă a DZ, conform datelor literaturii, în evoluția naturală a DZ, riscul de nefropatie fiind majorat după cinci ani. Bruno descrie apariția nefropatiei diabetice manifeste la o durată a DZ tip 2 de  $11,8\pm 7,8$  ani la subiecții cu normoalbuminurie și de  $10,0\pm 6,3$  ani la cei cu microalbuminurie [15].

Am divizat ulterior pacienții în grupuri în funcție de prezența sau absența SCR (SCR-, SCR+) și în funcție de prezența sau absența DZ (DZ-, DZ+). Din datele *figurilor 1 și 2* rezultă că pacienții cu SCR și DZ concomitent au avut valori mai mici de RFG<sub>cyscr</sub> ( $41,76$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), comparativ cu cei fără DZ ( $45,07$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), iar NT-proBNP a înregistrat cele mai mari valori ( $6595,9$  pg/dl) în acest grup, comparativ cu  $3938,55$  pg/dl în absența DZ. În lotul fără afectare renală nu au fost înregistrate diferențe evidente pentru RFG<sub>cyscr</sub> ( $78,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) în DZ asociat versus  $78,36$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> în restul cazurilor; iar pentru NT-proBNP am obținut  $2269,4$  pg/dl în prezența DZ și  $2946,21$  pg/dl în absența lui.

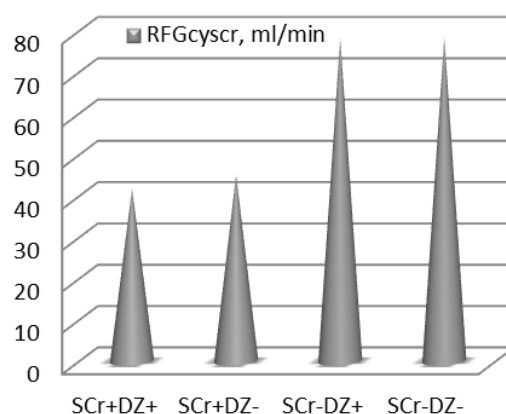


Figura 1. Aprecierea RFG în funcție de prezența SCR și a DZ

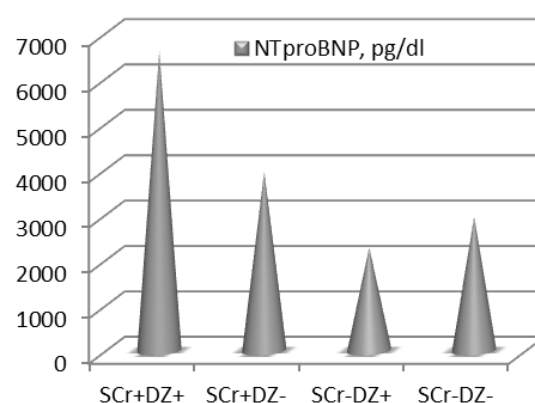


Figura 2. Aprecierea NT-proBNP în funcție de prezența SCR și a DZ

Așadar, proteinuria a fost mai marcată la persoanele cu DZ:  $0,18$  g/l versus  $0,1$  g/l la pacienții cu SCR și  $0,15$  vs  $0,05$  g/l în lipsa SCR. În lotul de control nu au fost observate diferențe între nivelul creatininei ( $0,79$  vs  $0,79$  mg/dl) sau cistatinei C ( $1,12$  vs  $1,12$  mg/dl) la subiecții cu sau fără DZ; în lotul de studiu însă, atât nivelul creatininei, cât și al cistatinei C au avut valori mai înalte la pacienții cu DZ, comparativ cu cei fără DZ:  $1,49$  vs  $1,27$  mg/dl și, respectiv,  $1,82$  vs  $1,77$  mg/dl (*figura 3*).

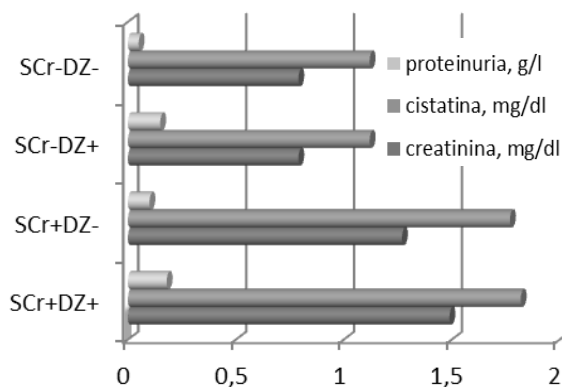


Figura 3. Nivelul markerilor renali în funcție de prezența/absența sindromului cardiorenal și a diabetului zaharat

## Concluzii

În studiul prezent, rata sindromului metabolic și valoarea insulinemiei au fost crescute, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat.

Așadar, diabetul zaharat nu s-a dovedit a fi un factor independent de risc pentru sindromul cardiorenal. Acest fapt poate fi explicat prin durata relativ scurtă de evoluție a diabetului zaharat ( $2,66 \pm 0,19$  ani la pacienții cu SCR versus  $2,46 \pm 0,2$  ani în restul cazurilor ( $p < 0,01$ )).

## Bibliografie

- Ronco C., Mccullough P., Anker S.D., et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. In: *European Heart Journal*, 2010, nr. 31, pp. 703–711. ISSN: 1522-9645.
- Löfman I., Szummer K., Hagerman I., et al. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. In: *Open Heart*, 2016; vol. 3(1): e000324. doi: 10.1136/openhrt-2015-000324. ISSN: 2053-3624
- Shiba N., Matsuki M., Takahashi J., Tada T. Prognostic Importance of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Chronic Heart Failure. In: *Circulation*, 2008; nr. 72, pp. 173–178. ISSN: 1524-4539.
- Wang T.J., Larson M.G., Keyes M.J., et al. Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels with Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. In: *Circulation*, 2007; nr. 115(11), pp. 1345-1353. ISSN: 1524-4539.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. In: *Circulation*, 2002; nr. 106(25), pp. 3143–3421. ISSN: 1524-4539.
- Pulakat L., Demarco V., Whaley-Connell A., et al. The Impact of Overnutrition on Insulin Metabolic Signaling in the Heart and the Kidney. In: *Cardiorenal medicine*, 2011, nr. 1, pp. 102–112. ISSN: 1664-5502.
- Catena C., Cavarape A., Novello M., et al. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. In: *Kidney Int.*, 2003; nr. 64, pp. 2163–2171. ISSN: 1523-1755.
- Manhiani M.M., Duggan A.D., Wilson H., Brands M.W. Chronic intrarenal insulin replacement reverses diabetes mellitus-induced natriuresis and diuresis. In: *Hypertension*, 2012; nr. 59(2), pp. 421–430. ISSN: 1751-7176.
- Nistala R., Whaley-Connell A. Resistance to Insulin and Kidney Disease in the Cardiorenal Metabolic Syndrome; role for Angiotensin II. In: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013; vol. 378, pp. 53–58. ISSN: 0303-7207.
- Bivol E. Insulinorezistența și peptidul natriuretic cerebral la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă. In: *Acta Diabetica Română*, 2017; nr. 43, p. 69. ISSN: 1584-6571.
- Blair J.E., Pang P.S., Schrier R.W., et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. In: *European Heart Journal*, 2011; nr. 32(20), pp. 2563–2572. ISSN: 1522-9645.
- Salim A., Benouna M.E.G., Habbal R., El Mourid M. Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival. In: *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, 2017; nr. 30(5), pp. 425-432. ISSN: 2359-4802.
- Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *Eur. J. Heart Fail.*, 2018; nr. 20(5), pp. 853-872. ISSN: 1879-0844.
- Hundertmark M., Wicks E. Diabetes mellitus and heart failure: insights from a toxic relationship. In: *Practical Diabetes*, 2018; nr. 35(4), pp. 112-117. ISSN: 2047-2900.
- Bruno G., Merletti F., Biggeri A., et al. Progression to Overt Nephropathy in Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2003; nr. 26(7), pp. 2150-2155. ISSN: 1935-5548.

**Elena Bivol**, doctorandă,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 069152453,  
e-mail: bivol.e@gmail.com