

IMPLICĂRI GENETICE LA COPIII HIPERTENSIVI CU DEREGLĂRI METABOLICE SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

Svetlana COJOCARI – doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: cojocarisvetlana@gmail.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială esențială (HTA) constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol important. Studiarea markerilor molecular-genetici este argumentată la copil, deoarece cu vârsta factorul genetic poate fi influențat de factorii de mediu.

Scopul: Estimarea relațiilor posibile dintre portajul alelelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR, NOS cu riscul de apariție a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice la copiii supraponderali și obezi.

Materiale și metode: Cercetarea a inclus 120 de copii supraponderali/obezi (dintre care: n=62 (51,67%) - hipertensivi, iar n=58 (48,33%) - normotensivi), cu vârsta 10-18 ani și părinții acestora. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Produsele de restricție s-au separat în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu etidiu bromid. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul informat scris pentru participarea în studiu.

Rezultate: SM (după IDF, 2007) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii supraponderali/obezi incluși în cercetare. Copiii cu SM au fost preponderent purtători ai genotipului DD (70,97%) al ECA și al genotipului CC (51,6%) al AGTR1. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS atît la copiii hipertensivi, cît și la părinții copiilor hipertensivi a asociat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, valori serice mai elevate ale insulinei și indicelui HOMA IR.

Concluzie. Identificarea copiilor supraponderali/obezi homo/heterozigoți după alela D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS ar putea facilita detectarea precoce a copiilor cu risc sporit de realizare a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, obezitate, polimorfism genetic, genotip, gene candidate

Summary: Genetic implications in hypertensive children with overweight/obese and metabolic disorders

Essential hypertension is a multifactorial pathology in which genetic and environmental factors play an important role. The study of molecular-genetic markers is argued in the child, because with age the genetic factor can be influenced by environmental factors.

Purpose: To estimate the possible relationships between the carrying of polymorphic alleles of the ACE, AGTR, NOS genes with the risk of hypertension and metabolic disorders in overweight and obese children.

Materials and methods: The research included 120 overweight / obese children (of which: n = 62 (51.67%) - hypertensive, and n = 58 (48.33%) - normotensive), aged 10-18 years and their parents. The polymorphism of the candidate genes was identified by the method of analyzing the length of the amplified fragments and the restriction polymorph fragments. The restriction products were separated on 2% agarose gel and stained with ethidium bromide. The study protocol was approved by the Medical Ethics Commission and a written informed consent was obtained for participation in the study.

Results: MS (after IDF, 2007) was diagnosed in 21.10% of the overweight / obese children included in the research. Children with MS were predominantly carriers of the DD genotype (70.97%) of the ACE and the CC genotype (51.6%) of the AGTR1. Homo/heterozygous carryover of ECA D, C of AGTR1 and G of NOS3, both in hypertensive children and in parents of hypertensive children, has associated a higher degree of obesity, especially abdominal, dyslipidemia, higher serum insulin values and the HOMA IR index.

Conclusion. The identification of overweight/obese homo/heterozygous children after allele D of ACE, C of AGTR1 and G of NOS₃ may facilitate the early detection of children at increased risk for high blood pressure and metabolic disorders.

Key-words: high blood pressure, obesity, genetic polymorphism, genotype, candidate genes.

Резюме. Генетические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у детей с избыточным весом и метаболическими нарушениями

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, в которой важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды. Изучение молекулярно-генетических маркеров АГ аргументировано у детей, так как с возрастом, на генетические факторы могут влиять факторы окружающей среды.

Цель исследования: Определение взаимосвязи между полиморфными аллелями генов АПФ, AGTR, NOS с

риском развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. В исследовании были включены 120 детей в возрасте 10-18 лет с избыточным весом/ожирением (из них: 62 (51,67%) - с АГ и 58 (48,33%) - с нормальным артериальным давлением) и их родители. Полиморфизм генов-кандидатов был определен методом анализа длины амплифицированных фрагментов и рестрикционных полиморфных фрагментов. Анализ продуктов рестрикции был реализован путем их визуализации в 2%-ном агарозном геле и окрашен бромидом этидия. Протокол исследования был одобрен Комиссией по медицинской этике, а также было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: Метаболический синдром (МС) (по *IDF*, 2007 г.) был диагностирован у 21,10% детей с избыточной массой тела/ожирением, включенных в исследование. Дети с МС были носителями преимущественно DD-генотипа АПФ (70,97%) и CC-генотипа AGTR1 (51,6%). Гомо/гетерозиготное носительство аллели D АПФ, C AGTR1 и G NOS₃, как у детей с АГ, так и у их родителей - ассоциировалось с более высокой степенью ожирения, особенно абдоминального, дислипидемией, более высокими значениями сывороточного инсулина и индекс НОМА IR.

Заключение. Выявление детей с избыточной массой тела/ожирением, гомо/гетерозиготных по D аллели АПФ, C AGTR1 и G NOS₃ может способствовать раннему обнаружению детей с повышенным риском АГ и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, генетический полиморфизм, генотип, гены-кандидаты.

Introducere

Se estimează, că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi este atribuită factorului genetic. Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cu rol important în apariția HTA. În favoarea acestei afirmații pledează agregarea pacienților cu HTA esențială în familii, incidența mare a acesteia în rândul gemenilor monoziгоți, precum și dezvoltarea HTA la rudele apropiate.

Cel mai mare progres în înțelegerea rolului factorului genetic a fost atins prin studierea polimorfismului unor gene cu implicații în HTA (cca 150 la număr). Deoarece nu se exclude rolul sistemului renin-angiotensină (SRA) și al disfuncției endoteliale în realizarea HTA, polimorfismul acestor gene poate fi implicat în controlul tensiunii arteriale. Unul dintre primele a fost descris polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (localizat pe cromozomul 17 (17q23), determinat de prezența sau absența (Inserția/Deleția (I/D)) unui bloc constituit din 287 pb, în intronul 16. ECA transformă angiotensina I din inactivă în forma activă - angiotensina II, principală peptidă efector al SRA [1].

Efectele celulare ale angiotensinei II sunt mediate de receptorii de tip 1 al angiotensinei II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA. Stimularea receptorului AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, retenție de sodiu și apă, vasoconstricție, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede vasculare și ca consecință creșterea tensiunii arteriale [2]. Polimorfismul genei în cauză (AGTR1) este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A (adenina) și genotipul AA slăbește riscul [3].

Unii factori, însă, indică la asocierea dintre polimorfismul genei ECA I/D și riscul apariției obezității. ECA fiind exprimată în țesutul adipos poate fi implicată în creșterea și metabolismul adipocitelor. Se consideră că angiotensina II inhibă diferențierea adipocitelor, promovează depunerea ectopică a lipidelor ceea ce duce la lipotoxicitate [4].

Disfuncția endotelială intervine în patogenia HTA prin influența rezistenței vasculare periferice din punct de vedere paracrin (secreția de endotelină, oxid nitric, prostaglandine), alături de reglarea neurogenă (sistemul nervos simpatic) și hormonală (SRA, catecolamine, insulină). Cel mai important dintre substanțele vasodilatatoare este oxidul nitric (NO). NO acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilație, inhibă agregabilitatea, adezivitatea plachetară și proliferarea miointimală vasculară. NO se sintetizează constitutiv NO prin conversia L-argininei în L-citrulină, care implică transferul de cinci electroni furnizați de NADPH. La om, NO se este codificată de gena NOS₃ localizată pe cromozomul 7q35-36. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Au fost identificate câteva polimorfisme ale genei NOS₃. O mare atenție la adult a fost axată pe varianta Glu298Asp [5].

Studiile existente la copii care au cercetat implicarea acestor gene în realizarea HTA deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația, fiind necesare cercetări suplimentare. Acest fapt ne-a determinat în inițierea acestui studiu având ca **scop:** Estimarea relațiilor posibile dintre portajul

alelelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR, NOS cu riscul de apariție a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice la copiii supraponderali și obezi.

Material și metode

Studiul a inclus 120 de copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani din familii complete (dintre care: n=62 (51,67%) - hipertensivi, iar n=58 (48,33%) - normotensivi) și părinții naturali ai acestora. Examinările molecular-genetice s-au efectuat atât la copii, cât și la părinții acestora.

Pentru identificarea genei de risc am selectat și un lot martor din 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară - 26 băieți și 24 fete, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără antecedente de patologii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II.

Pentru aprecierea gradului de obezitate s-a calculat indicele masei corporale (IMC), valorile obținute s-au comparat cu harta centilelor. Tensiunea arterială (TA) s-a apreciat prin metoda auscultativă, datele obținute au fost comparate cu harta centilelor.

Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Produsele de restricție s-au separat în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu etidiu bromid.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul în scris pentru participarea în studiu.

Rezultate

Lotul general de cercetare constituit din 120 de

Tabelul 1

Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți în funcție de loturile studiate

Genotipul apreciat			Supraponderali/obezi (N=120)				Lot martor (N=50)		χ^2	p
			cu HTA		fără HTA					
			N	%	N	%	N	%		
ECA	copil	DD	32	51,61	9	15,52	-	-	72,08	<0,001
		II	4	6,45	11	18,97	31	62,00		
		ID	26	41,94	38	65,52	19	38,00		
	mamă	DD	15	24,19	11	18,97	1	2,00	32,37	<0,001
		II	9	14,52	16	27,59	31	62,00		
		ID	38	61,29	31	53,45	18	36,00		
	tată	DD	14	22,58	10	17,24	-	-	33,66	<0,001
		II	6	9,68	13	22,41	27	54,00		
		ID	42	67,74	35	60,34	23	46,00		
AGTR1	copil	AA	6	9,68	12	20,69	31	62,00	63,94	<0,001
		CC	28	45,16	7	12,07	-	-		
		AC	28	45,16	39	67,24	19	38,00		
	mamă	AA	10	16,13	21	36,21	31	62,00	28,90	<0,001
		CC	12	19,35	8	13,79	-	-		
		AC	40	64,52	29	50,00	19	38,00		
	tată	AA	5	8,06	9	15,52	27	54,00	43,52	<0,001
		CC	11	17,74	3	5,17	-	-		
		AC	46	74,19	46	79,31	23	46,00		
NOS ₃	copil	GG	16	25,81	6	10,34	1	2,00	34,20	<0,001
		AA	5	8,06	9	15,52	23	46,00		
		AG	41	66,13	43	74,14	26	52,00		
	mamă	GG	12	19,35	10	17,24	4	8,00	21,00	<0,001
		AA	6	9,68	12	20,69	23	46,00		
		AG	44	70,97	36	62,07	23	46,00		
	tată	GG	6	9,68	5	8,62	-	-	20,79	<0,001
		AA	10	16,13	7	12,07	22	44,00		
		AG	46	74,19	46	79,31	28	56,00		

Tabelul 2

Relația dintre portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	33,3	1,13	9	28,9	0,86	-	-	-	*510,88 **332,48	<0,001* <0,001**
	II	4	27,9	0,37	11	28,6	0,99	31	21,2	0,14		
	ID	26	27,7	0,37	38	28,4	0,31	19	21,0	0,21		
mamă	DD	15	34,6	2,19	11	28,6	0,76	1	21,5	-	*182,52 **65,76	<0,001* <0,001**
	II	9	28,2	0,25	16	28,8	0,71	31	21,1	0,16		
	ID	38	29,6	0,59	31	28,3	0,34	18	21,1	0,19		
tată	DD	14	31,4	1,56	10	28,1	0,75	-	-	-	*142,93 **33,60	<0,001* <0,001**
	II	6	27,4	0,70	13	29,2	0,82	27	21,1	0,15		
	ID	42	30,8	0,87	35	28,4	0,34	23	21,1	0,19		
CA (cm)				CA (cm)				CA (cm)				
copil	DD	32	102,8	2,43	9	94,0	5,10	-	-	-	*118,58 **112,80	<0,001* <0,001**
	II	4	85,5	2,06	11	85,6	3,03	31	75,3	0,71		
	ID	26	87,7	1,71	38	89,1	1,72	19	74,3	0,97		
mamă	DD	15	104,9	3,99	11	92,4	3,62	1	78,0	-	*75,15 **41,28	<0,001* <0,001**
	II	9	88,0	2,68	16	86,6	2,62	31	74,5	0,79		
	ID	38	93,3	2,01	31	89,5	2,09	18	75,4	0,82		
tată	DD	14	97,1	3,12	10	87,5	3,64	-	-	-	*57,87 **12,81	<0,001* <0,001**
	II	6	89,0	3,53	13	90,9	2,59	27	74,9	0,80		
	ID	42	95,7	2,30	35	89,4	2,06	23	74,8	0,84		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani, a fost divizat în 2 loturi de cercetare, în funcție de valorile tensionale: lotul copiilor cu HTA, constituit din 62 (51,67%) copii și lotul copiilor fără HTA, constituit din 58 (48,33%) copii. Examinările molecular-genetice s-au efectuat atât la copii, cât și la părinții acestora.

Pentru identificarea genelor de risc am selectat și un lot martor constituit din 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără antecedente de patologii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II.

Studiul frecvenței variantelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți în funcție de loturile cercetate

Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială a genotipului DD la copiii hipertensivi (51,61%), a genotipului ID (65,52%) - la copiii normotensivi și a genotipului II (62,00%) - la lotul martor ($\chi^2=72,08$;

$p<0,001$). Analizând frecvența genotipurilor aceleiași gene la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului ID la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului II - la părinții lotului martor ($p<0,001$).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166, au relevat o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC (a câte 45,16%) vs AA (9,68%) - la copiii hipertensivi și a genotipului AC (67,24%) vs AA (20,69%) și CC (12,07%) - la copiii normotensivi. Copiii lotului martor s-au remarcat printr-un portaj preponderent al genotipului AA (62,00%) vs AC (38,00%) ($\chi^2=63,94$; $p<0,001$). Comparând frecvențele genotipurilor genei AGTR1 la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului AC la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului AA - la părinții copiilor din lotul martor ($p<0,001$) (Tabelul 1).

Analizând repartitia frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, am obținut o predominare a genotipului AG atât la copiii hipertensivi (66,13%), cât și la cei normotensivi (74,14%) și lotului martor

Tabelul 3

Relația dintre portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

AGTR1		Supraponderali sau obezi N=120 copii						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	27,5	0,39	12	28,7	0,90	31	21,1	0,16	*245,97	<0,001*
	CC	28	32,5	1,18	7	28,1	0,82	-	-	-	**117,30	<0,001**
	AC	28	29,4	0,87	39	28,5	0,33	19	21,1	0,18		
mamă	AA	10	28,1	0,26	21	28,5	0,56	31	21,1	0,16	*154,14	<0,001*
	CC	12	33,5	2,45	8	28,1	0,92	-	-	-	**42,71	<0,001**
	AC	40	30,4	0,75	29	28,6	0,38	19	21,1	0,18		
tată	AA	5	28,2	0,98	9	29,8	1,10	27	21,1	0,17	*143,57	<0,001*
	CC	11	30,7	1,09	3	28,0	1,20	-	-	-	**34,12	<0,001**
	AC	46	30,9	0,89	46	28,3	0,30	23	21,2	0,17		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	AA	6	86,0	2,25	12	84,3	3,02	31	74,8	0,77	*88,62	<0,001*
	CC	28	101,1	2,62	7	90,3	5,58	-	-	-	**63,45	<0,001**
	AC	28	91,6	2,40	39	90,6	1,74	19	75,1	0,87		
mamă	AA	10	86,2	2,60	21	84,9	2,30	31	74,5	0,79	*74,83	<0,001*
	CC	12	103,0	4,83	8	91,9	3,82	-	-	-	**40,75	<0,001**
	AC	40	95,4	2,01	29	91,6	2,14	19	75,6	0,79		
tată	AA	5	89,8	4,36	9	93,7	3,27	27	74,6	0,88	*58,52	<0,001*
	CC	11	97,6	3,36	3	84,7	7,67	-	-	-	**13,89	<0,001**
	AC	46	95,4	2,16	46	88,7	1,70	23	75,2	0,72		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

(52,00%), însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și copiii lotului martor (2,00%), totodată, ponderea copiilor homozigoți după alela A a fost mai mare în lotul martor (46,00%) ($\chi^2=34,20$; $p<0,001$). Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat printr-un portaj mai frecvent al genotipului AG, iar părinții copiilor din lotul martor - printr-un portaj al genotipului AA ($p<0,001$) (Tabelul 1).

Studiul polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți relaționat cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate.

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului ECA DD, s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi, printr-un IMC mai mare ($33,3\pm 1,13$ vs $28,9\pm 0,86$; $p<0,001$), precum și o valoare mai elevată a CA ($102,8\pm 2,43$ vs $94,0\pm 5,10$ cm; $p<0,001$). Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, s-a diagnosticat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD (IMC- $34,6\pm 2,19$; CA-

$104,9\pm 3,99$ cm), precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost homo/heterozigoți după alela D (IMC - DD- $31,4\pm 1,56$, ID- $30,8\pm 0,87$; CA - DD- $97,1\pm 3,12$, CA - ID- $95,7\pm 2,30$). Diferențele intergenotipice și de lot au avut semnificație statistică (Tabelul 2).

Cât privește relația dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu indicii obezității am constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, au avut un grad mai avansat de obezitate (IMC- $32,5\pm 1,18$), în special abdominală (CA- $101,1\pm 2,62$ cm), față de copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor AC și AA, precum și față de polimorfismul genei de interes decelat la copiii normotensivi și lotului martor. Aceste diferențe au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de apartenența de lot. Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, au prezentat și copiii hipertensivi, părinții cărora au fost homo/heterozigoți după alela C, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (Tabelul 3).

Tabelul 4

Relația dintre portajul polimorfismului genei NOS₃ la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	GG	16	31,6	1,54	6	28,2	0,82	1	20,9	-	*144,53 **34,90	<0,001* <0,001**
	AA	5	27,3	0,86	9	28,8	1,24	23	21,2	0,17		
	AG	41	30,6	0,85	43	28,5	0,30	26	21,1	0,17		
mamă	GG	12	32,6	1,78	10	29,6	0,72	4	21,3	0,64	*129,32 **22,55	<0,001* <0,001**
	AA	6	28,0	0,45	12	29,1	0,90	23	21,3	0,20		
	AG	44	30,4	0,83	36	28,0	0,31	23	20,9	0,13		
tată	GG	6	41,1	3,96	5	28,9	0,97	-	-	-	*184,35 **67,24	<0,001* <0,001**
	AA	10	29,7	1,08	7	30,0	1,43	22	21,1	0,14		
	AG	46	29,4	0,51	46	28,2	0,29	28	21,1	0,18		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	GG	16	97,0	3,51	6	89,2	3,66	1	78,0	-	*59,24 **15,08	<0,001* <0,001**
	AA	5	92,2	3,47	9	86,7	3,77	23	75,0	0,94		
	AG	41	95,1	2,24	43	89,8	1,80	26	74,7	0,73		
mamă	GG	12	101,7	4,23	10	96,8	3,35	4	75,0	1,23	*65,24 **24,95	<0,001* <0,001**
	AA	6	84,3	3,47	12	85,5	3,03	23	74,7	0,99		
	AG	44	95,2	2,00	36	88,4	1,87	23	75,0	0,76		
tată	GG	6	114,3	6,55	5	89,0	6,58	-	-	-	*59,02 **14,70	<0,001* <0,001**
	AA	10	97,5	4,43	7	95,0	5,67	22	75,4	0,86		
	AG	46	92,4	1,69	46	88,4	1,54	28	74,5	0,77		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, p_{NOS3 A/G}

La analiza relației dintre polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu cu indicii obezității s-a constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor GG și AG, s-au prezentat cu un IMC (31,6±1,54 și 30,6±0,85) și o CA (97,0±3,51 cm și 95,1±2,24 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor. Aceste diferențe au avut veridicitate statistică intergenotipică și de lot (p<0,001). Tendințe similare s-au înregistrat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G - un IMC (GG-32,6±1,78; AG-30,4±0,83) și o CA (GG-101,7±4,23 cm; AG-95,2±2,00 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele atestate au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic (p<0,001), cât și de lot (p<0,001). Însă, necesită remarcat faptul că cel mai avansat grad de obezitate (IMC-41,1±3,96; p<0,001), în special abdominală (CA-114,3±6,55 cm; p<0,001), s-a regăsit la copiii hipertensivi tații cărora au deținut genotipul GG (Tabelul 4).

Studiul polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți relaționat cu parametrii metabolici în funcție de loturile cercetate

Cât privește polimorfismul genelor de interes relaționat cu parametrii metabolici am constatat următoarele:

• **Polimorfismul genei ECA I/D**

Dislipidemii mai importante s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. Astfel, copiii hipertensivi cu genotipul DD s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi și lotului martor prin valori serice mai înalte de C-T (5,30±0,140 mmol/l), LDL-C (2,99±0,129 mmol/l), TG (1,97±1,320 mmol/l), precum și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,052 mmol/l). Copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD, de asemenea, au prezentat valori mai înalte de C-T (5,18±0,172 mmol/l), LDL-C (2,93±0,183 mmol/l), TG (1,83±0,208 mmol/l) și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,065 mmol/l), față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri

Tabelul 5

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	DD	32	5,30	0,140	9	4,78	0,301	-	-	-	*10,62	<0,001*
	II	4	4,71	0,388	11	5,10	0,247	31	4,44	0,058		
	ID	26	4,89	0,125	38	4,87	0,126	19	4,55	0,084		
mamă	DD	15	5,18	0,172	11	4,78	0,278	1	4,20	-	*11,64	<0,001*
	II	9	5,09	0,234	16	5,05	0,205	31	4,43	0,059		
	ID	38	5,05	0,131	31	4,86	0,135	18	4,58	0,083		
tată	DD	14	5,67	0,203	10	4,86	0,264	-	-	-	*12,66	<0,001*
	II	6	4,67	0,268	13	5,03	0,258	27	4,45	0,061		
	ID	42	4,95	0,103	35	4,86	0,127	23	4,52	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	1,19	0,052	9	1,39	0,103	-	-	-	*76,58	<0,001*
	II	4	1,27	0,197	11	1,34	0,099	31	1,83	0,023		
	ID	26	1,35	0,054	38	1,43	0,044	19	1,81	0,040		
mamă	DD	15	1,19	0,065	11	1,41	0,105	1	1,73	-	*84,43	<0,001*
	II	9	1,34	0,090	16	1,38	0,078	31	1,83	0,023		
	ID	38	1,28	0,052	31	1,42	0,046	18	1,82	0,041		
tată	DD	14	1,27	0,074	10	1,37	0,057	-	-	-	*83,14	<0,001*
	II	6	1,36	0,160	13	1,37	0,095	27	1,84	0,024		
	ID	42	1,25	0,046	35	1,43	0,050	23	1,81	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	2,99	0,129	9	2,25	0,335	-	-	-	*27,54	<0,001*
	II	4	2,50	0,350	11	2,84	0,247	31	1,70	0,042		
	ID	26	2,57	0,122	38	2,42	0,147	19	1,78	0,091		
mamă	DD	15	2,93	0,183	11	2,22	0,271	1	1,46	-	*33,77	<0,001*
	II	9	2,77	0,203	16	2,63	0,213	31	1,70	0,041		
	ID	38	2,73	0,119	31	2,49	0,170	18	1,79	0,097		
tată	DD	14	3,28	0,214	10	2,46	0,316	-	-	-	*36,83	<0,001*
	II	6	2,47	0,310	13	2,82	0,293	27	1,67	0,036		
	ID	42	2,66	0,092	35	2,35	0,138	23	1,80	0,083		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	DD	32	1,97	1,320	9	1,66	0,303	-	-	-	*25,58	<0,001*
	II	4	1,92	0,220	11	1,75	0,203	31	1,01	0,050		
	ID	26	1,43	0,097	38	1,51	0,094	19	0,91	0,062		
mamă	DD	15	1,83	0,208	11	1,68	0,250	1	1,10	-	*27,05	<0,001*
	II	9	1,75	0,154	16	1,72	0,130	31	1,02	0,051		
	ID	38	1,70	0,111	31	1,47	0,115	18	0,89	0,061		
tată	DD	14	1,89	0,182	10	1,66	0,195	-	-	-	*28,91	<0,001*
	II	6	1,56	0,167	13	1,41	0,183	27	0,99	0,055		
	ID	42	1,71	0,110	35	1,62	0,112	23	0,96	0,057		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

Tabelul 6

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina (µU/ml)			Insulina (µU/ml)			Insulina (µU/ml)				
copil	DD	32	30,62	2,92	9	15,38	2,95	-	-	-	*36,97 **26,39	<0,001* <0,001**
	II	4	14,25	2,75	11	20,05	3,258	31	10,58	0,676		
	ID	26	21,65	2,389	38	16,68	1,363	19	10,47	1,131		
mamă	DD	15	32,09	5,23	11	15,68	2,348	1	8,00	-	*32,28 **12,58	<0,001* <0,001**
	II	9	17,21	1,696	16	17,65	2,349	31	10,03	0,676		
	ID	38	25,35	2,195	31	17,35	1,666	18	11,55	1,151		
taică	DD	14	26,74	3,375	10	14,21	2,642	-	-	-	*29,86 **5,44	<0,001* <0,01**
	II	6	16,72	3,09	13	21,20	2,491	27	10,15	0,662		
	ID	42	26,79	2,537	35	16,43	1,486	23	11,00	1,040		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	DD	32	6,57	0,74	9	3,16	0,595	-	-	-	*36,53 **24,60	<0,001* <0,001**
	II	4	3,41	0,715	11	4,17	0,768	31	1,81	0,118		
	ID	26	4,49	0,494	38	3,66	0,355	19	1,87	0,212		
mamă	DD	15	6,97	1,310	11	3,34	0,579	1	1,35	-	*32,09 **11,57	<0,001* <0,001**
	II	9	3,90	0,386	16	3,89	0,549	31	1,71	0,117		
	ID	38	5,29	0,508	31	3,69	0,416	18	2,06	0,215		
taică	DD	14	5,75	0,795	10	3,38	0,731	-	-	-	*30,46 **6,81	<0,001* <0,01**
	II	6	3,64	0,901	13	4,34	0,647	27	1,73	0,113		
	ID	42	5,67	0,605	35	3,52	0,357	23	1,95	0,193		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

similare. Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost homozigoți după alela D - un nivel majorat de C-T (5,67±0,203 mmol/l), LDL-C (3,28±0,214 mmol/l), TG (1,89±0,182 mmol/l) și diminuat de HDL-C (1,27±0,074 mmol/l) (Tabelul 5).

Cât privește parametrii de metabolism glucidic am constatat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD cele mai înalte valori ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR (30,62±2,92 µU/ml; 6,57±0,74), valori intermediare s-au consemnat la purtătorii genotipului ID (21,65±2,389 µU/ml; 4,49±0,494), iar cele mai mici - la purtătorii genotipului II (14,25±2,75 µU/ml; 3,41±0,715). La copiii normotensivi s-au înregistrat nivele mai inferioare ale insulinei serice și indicelui HOMA IR, în comparație cu valorile obținute la copiii hipertensivi, însă mai înalte față de lotul martor. Diferențele atestate, atât la nivel intergenotipic, cât și de lot au avut semnificație statistică (p<0,001). Copiii hipertensivi, cu

părinți homo/heterozigoți după alela D, de asemenea, au prezentat valori mai înalte ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR, față de copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul II și față de valorile obținute la copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au avut genotipuri similare (p<0,001) (Tabelul 6).

• Polimorfismul genei AGTR1 A1166C

La copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, s-au diagnosticat valori mai înalte de C-T (5,34±0,156 mmol/l), LDL-C (2,99±0,151 mmol/l) și TG (1,90±0,138 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Indiferent, însă, de polimorfismul deținut, copiii hipertensivi au prezentat nivele serice mai mici de HDL-C, față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Valori serice mai elevate de C-T au fost diagnosticate și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipurile CC (5,30±0,099 mmol/l) și AC (5,06±0,134 mmol/l). Indiferent, însă,

Tabelul 7

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	AA	6	4,61	0,255	12	4,98	0,236	31	4,44	0,058	*11,01 **3,01	<0,001 >0,05**
	CC	28	5,34	0,156	7	4,67	0,383	-	-	-		
	AC	28	4,94	0,116	39	4,91	0,122	19	4,55	0,084		
mamă	AA	10	4,94	0,217	21	4,98	0,184	31	4,43	0,059	*11,80 **3,05	<0,001* >0,05**
	CC	12	5,30	0,099	8	4,78	0,253	-	-	-		
	AC	40	5,06	0,134	29	4,87	0,149	19	4,56	0,081		
tată	AA	5	4,77	0,269	9	4,90	0,309	27	4,47	0,062	*12,66 **9,25	<0,001* <0,001**
	CC	11	5,60	0,241	3	4,93	0,433	-	-	-		
	AC	46	5,00	0,105	46	4,90	0,117	23	4,49	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	1,24	0,148	12	1,39	0,089	31	1,83	0,023	*58,93 **11,88	<0,001* <0,001**
	CC	28	1,24	0,064	7	1,46	0,117	-	-	-		
	AC	28	1,29	0,047	39	1,40	0,045	19	1,81	0,040		
mamă	AA	10	1,29	0,086	21	1,42	0,067	31	1,83	0,023	*79,47 **14,02	<0,001* <0,001**
	CC	12	1,29	0,095	8	1,51	0,127	-	-	-		
	AC	40	1,25	0,048	29	1,36	0,046	19	1,8	0,039		
tată	AA	5	1,13	0,101	9	1,29	0,083	27	1,85	0,024	*78,69 **13,08	<0,001* <0,001**
	CC	11	1,36	0,092	3	1,26	0,010	-	-	-		
	AC	46	1,25	0,045	46	1,44	0,044	23	1,80	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	2,29	0,328	12	2,49	0,269	31	1,70	0,042	28,20* 5,5**	<0,001* <0,01**
	CC	28	2,99	0,151	7	1,97	0,362	-	-	-		
	AC	28	2,68	0,097	39	2,56	0,142	19	1,79	0,091		
mamă	AA	10	2,64	0,247	21	2,52	0,209	31	1,70	0,041	*34,23 **6,26	<0,001* <0,01**
	CC	12	2,97	0,218	8	2,15	0,344	-	-	-		
	AC	40	2,76	0,108	29	2,53	0,161	19	1,77	0,093		
tată	AA	5	2,85	0,291	9	2,79	0,349	27	1,67	0,035	*37,65 **15,11	<0,001* <0,001**
	CC	11	3,26	0,234	3	2,82	0,217	-	-	-		
	AC	46	2,66	0,097	46	2,39	0,133	23	1,80	0,084		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	AA	6	1,69	0,228	12	1,76	0,185	31	1,01	0,050	*19,74 **2,2	<0,001* >0,05**
	CC	28	1,90	0,138	7	1,50	0,313	-	-	-		
	AC	28	1,58	0,119	39	1,53	0,100	19	0,91	0,062		
mamă	AA	10	1,73	0,140	21	1,60	0,110	31	1,02	0,051	*26,43 **2,70	<0,001* >0,05**
	CC	12	1,71	0,230	8	1,45	0,199	-	-	-		
	AC	40	1,75	0,112	29	1,59	0,143	19	0,90	0,059		
tată	AA	5	2,02	0,317	9	1,41	0,270	27	0,97	0,056	*28,19 **8,35	<0,001* <0,001**
	CC	11	1,94	0,201	3	1,47	0,117	-	-	-		
	AC	46	1,66	0,100	46	1,62	0,094	23	0,98	0,055		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG -trigliceride; *F_{lot}, p_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, p_{AGTR1 A/C}

Tabelul 8

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR 1 A/C		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina (μU/ml)			Insulina (μU/ml)			Insulina (μU/ml)				
copil	AA	6	15,98	2,061	12	19,24	3,139	31	10,23	0,675	*33,85 **17,21	<0,001* <0,001**
	CC	28	28,69	3,230	7	14,93	3,030	-	-	-		
	AC	28	25,02	2,608	39	16,85	1,366	19	11,05	1,124		
mamă	AA	10	16,88	1,686	21	15,57	2,052	31	10,03	0,676	*33,83 **17,16	<0,001* <0,001**
	CC	12	32,45	6,545	8	16,80	2,474	-	-	-		
	AC	40	26,04	2,080	29	18,32	1,696	19	11,36	1,105		
tată	AA	5	21,01	3,767	9	20,80	3,055	27	10,04	0,685	*30,13 **6,25	<0,001* <0,01**
	CC	11	26,41	3,978	3	12,93	3,563	-	-	-		
	AC	46	26,18	2,391	46	16,67	1,320	23	11,13	1,013		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	AA	6	3,70	0,490	12	4,06	0,751	31	1,75	0,116	*33,19 **14,82	<0,001* <0,001**
	CC	28	5,97	0,787	7	3,16	0,664	-	-	-		
	AC	28	5,41	0,620	39	3,65	0,344	19	1,97	0,212		
mamă	AA	10	3,82	0,382	21	3,36	0,487	31	1,71	0,117	*33,44 **15,55	<0,001* <0,001**
	CC	12	7,07	1,621	8	3,61	0,680	-	-	-		
	AC	40	5,44	0,489	29	3,93	0,419	19	2,02	0,207		
tată	AA	5	4,67	1,097	9	4,38	0,786	27	1,71	0,115	*30,39 **6,60	<0,001* <0,01**
	CC	11	5,49	0,874	3	3,17	1,224	-	-	-		
	AC	46	5,58	0,573	46	3,57	0,321	23	1,97	0,190		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}, **F_{AGTR1 A/C}, p_{AGTR1 A/C}

de portajul genotipurilor genei AGTR 1 la mame, copiii hipertensivi au prezentat nivele mai reduse de HDL-C și valori serice mai înalte de LDL-C și TG, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Valori mai înalte de C-T s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile CC (5,60±0,241 mmol/l) și AC (5,00±0,105 mmol/l). Copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC s-au remarcat și prin valori mai elevate de LDL-C (3,26±0,234 mmol/l). Hipertrigliceridemie s-a diagnosticat la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile AA (2,02±0,317 mmol/l) și CC (1,94±0,201 mmol/l). La copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul AA s-au consemnat și cele mai reduse valori de HDL-C (1,13±0,101 mmol/l), față de copii normotensivi și cei ai lotului martor, tații cărora au deținut genotipuri similare (Tabelul 7).

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC și AC, au prezentat valori mai elevate ale insulinei serice, față de copiii hipertensivi cu genotipul AA (28,69±3,230 și 25,02±2,608 vs 15,98±2,061 μU/ml), precum și față de copiii normotensivi și lotului

martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (p<0,001). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicele HOMA IR (5,97±0,787 și 5,41±0,620 vs 3,70±0,490). Valori mai înalte ale insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi cu părinți homo/heterozigoți după alela C. Diferențele de lot și intergenotipice au fost concludente statistic (p<0,001) (Tabelul 8).

• Polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu.

Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G, au prezentat valori mai înalte de C-T (GG-5,09±0,191 mmol/l; AG-5,10±0,120 mmol/l), precum și de TG serice (GG-1,88±0,189 mmol/l; AG-1,70±0,105 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor cu genotipuri similare. Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela A, au avut valori mai elevate de LDL-C (AA-2,99±0,240 mmol/l; AG-2,81±0,112 mmol/l), iar purtătorii genotipului AA - un nivel mai mic de HDL-C (1,07±0,102 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei din lotul martor (Tabelul 9).

Tabelul 9

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei NOS₃ la copil și părinți în funcție de loturile studiate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50) normotensivi, normoponderali			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	GG	16	5,09	0,191	6	4,49	0,324	1	4,20	-	*11,75 **2,67	<0,001* >0,05**
	AA	5	4,97	0,311	9	4,95	0,235	23	4,41	0,069		
	AG	41	5,10	0,120	43	4,94	0,124	26	4,55	0,068		
mamă	GG	12	5,17	0,126	10	5,03	0,236	4	4,68	0,189	*11,67 **2,06	<0,001* >0,05**
	AA	6	4,82	0,287	12	5,16	0,239	23	4,43	0,072		
	AG	44	5,10	0,125	36	4,77	0,133	23	4,49	0,070		
tată	GG	6	5,28	0,203	5	4,76	0,232	-	-	-	*11,55 **1,24	<0,001* >0,05**
	AA	10	4,98	0,182	7	4,97	0,222	22	4,52	0,074		
	AG	46	5,09	0,120	46	4,90	0,126	28	4,45	0,065		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	1,27	0,099	6	1,52	0,142	1	1,73	-	*73,62 **6,92	<0,001* <0,01**
	AA	5	1,07	0,102	9	1,29	0,086	23	1,83	0,027		
	AG	41	1,28	0,040	43	1,41	0,043	26	1,83	0,032		
mamă	GG	12	1,24	0,069	10	1,26	0,071	4	1,82	0,068	*77,12 **11,18	<0,001* <0,001**
	AA	6	1,36	0,104	12	1,33	0,091	23	1,83	0,028		
	AG	44	1,26	0,048	36	1,47	0,046	23	1,82	0,034		
tată	GG	6	1,09	0,096	5	1,24	0,067	-	-	-	*78,43 **12,77	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,18	0,077	7	1,33	0,135	22	1,84	0,028		
	AG	46	1,31	0,046	46	1,43	0,042	28	1,82	0,030		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	2,65	0,186	6	1,97	0,339	1	1,46	-	*32,75 **2,41	<0,001* >0,05**
	AA	5	2,99	0,240	9	2,75	0,168	23	1,73	0,054		
	AG	41	2,81	0,112	43	2,49	0,148	26	1,74	0,068		
mamă	GG	12	2,81	0,154	10	2,70	0,364	4	1,85	0,273	*33,59 **4,58	<0,001* <0,05**
	AA	6	2,31	0,317	12	2,79	0,219	23	1,72	0,051		
	AG	44	2,84	0,110	36	2,31	0,144	23	1,72	0,068		
tată	GG	6	3,10	0,316	5	2,60	0,431	-	-	-	*33,33 **3,90	<0,001* <0,05**
	AA	10	2,79	0,152	7	2,94	0,393	22	1,73	0,068		
	AG	46	2,74	0,109	46	2,39	0,130	28	1,73	0,057		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	GG	16	1,88	0,189	6	1,29	0,409	1	1,10	-	*26,75 **3,70	<0,001* <0,05**
	AA	5	1,56	0,236	9	1,73	0,252	23	1,04	0,058		
	AG	41	1,70	0,105	43	1,59	0,087	26	0,90	0,053		
mamă	GG	12	1,75	0,163	10	1,59	0,213	4	0,91	0,108	*26,14 **1,74	<0,001* >0,05**
	AA	6	1,50	0,060	12	1,78	0,168	23	1,03	0,062		
	AG	44	1,76	0,113	36	1,51	0,111	23	0,93	0,055		
tată	GG	6	2,02	0,420	5	1,95	0,329	-	-	-	*27,89 **7,38	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,73	0,187	7	1,49	0,298	22	0,98	0,059		
	AG	46	1,70	0,096	46	1,55	0,092	28	0,97	0,054		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *F_{lot}, p_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, p_{NOS3 A/G}

Tabelul 10

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei NOS₃ la copii și părinții în funcție de loturile cercetate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)				
copil	GG	16	24,25	3,207	6	11,12	1,977	1	13,00	-	*28,97	<0,001*
	AA	5	21,41	3,232	9	21,11	3,387	23	10,78	0,846	**2,84	<0,05**
	AG	41	26,94	2,604	43	17,11	1,339	26	10,23	0,869		
mamă	GG	12	27,99	3,506	10	18,67	2,121	4	14,50	2,327	*30,08	<0,001*
	AA	6	16,47	2,635	12	18,28	2,998	23	10,74	0,885	**6,10	<0,01**
	AG	44	26,48	2,471	36	16,29	1,513	23	9,65	0,795		
tată	GG	6	44,15	11,615	5	12,42	3,783	-	-	-	*30,40	<0,001*
	AA	10	26,81	4,173	7	24,04	3,842	22	11,23	0,987	**7,03	<0,01**
	AG	46	23,19	1,706	46	16,57	1,238	28	10,00	0,722		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	GG	16	4,96	0,771	6	2,14	0,337	1	2,25	-	*29,03	<0,001*
	AA	5	4,75	0,941	9	4,75	0,852	23	1,87	0,152	**2,60	<0,05**
	AG	41	5,79	0,615	43	3,67	0,326	26	1,78	0,159		
mamă	GG	12	6,14	1,038	10	3,90	0,505	4	2,53	0,484	*30,18	<0,001*
	AA	6	3,50	0,458	12	4,00	0,695	23	1,85	0,161	**5,99	<0,01**
	AG	44	5,59	0,570	36	3,51	0,381	23	1,69	0,142		
tată	GG	6	10,29	2,813	5	2,67	0,857	-	-	-	*31,22	<0,001*
	AA	10	5,98	1,210	7	5,10	0,903	22	1,99	0,184	**9,05	<0,001**
	AG	46	4,76	0,353	46	3,57	0,314	28	1,70	0,125		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, p_{NOS3 A/G}

Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G (GG-24,25±3,207; AG-26,94±2,604), s-au remarcat prin valori mai elevate ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR (GG-4,96±0,771; AG-5,79±0,615), în comparație cu copiii normotensivi și ai lotului martor. Diferențele atestate au fost valide statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de lot (p<0,05). Valori mai înalte ale insulinei serice (GG-27,99±3,506 μU/ml; AG-26,48±2,471 μU/ml) și indicelui HOMA IR (GG-6,14±1,038; AG-5,59±0,570) s-au atestat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică intergenotipică (p<0,01) și de lot (p<0,001). De remarcat și faptul că cele mai înalte valori ale insulinei serice (44,15±11,615 μU/ml) și indicelui HOMA IR (10,29±2,813 μU/ml) s-au obținut la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG (p<0,001) (Tabelul 10).

Relaționarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ cu sindromul metabolic

SM s-a diagnosticat la 21,10% din copiii incluși în cercetare. Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de

287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială ($\chi^2=26,421$; p<0,001) a genotipului DD la copiii cu SM (DD-70,97% vs ID-29,03%), iar a genotipul ID la cei fără SM (ID-61,80% vs DD-21,35%, II-16,85%). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile DD (41,94%) și ID (48,39%), față de genotipul II (9,68%). Iar la mamele copiilor fără SM mai frecvent s-a atestat genotipul ID (60,67%), față de genotipurile DD (14,6%) și II (24,72%). Aceste diferențe au avut veridicitate statistică ($\chi^2=11,026$; p<0,01). Însă, repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D la tați s-a atestat fără semnificație statistică (p>0,05).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 s-au distribuit astfel: AA-3,23%, CC-51,61%, AC-45,16% - la copiii cu SM și AA-19,10%, CC-21,35%, AC-59,55% - la copiii fără SM, fiind atestată o acumulare preferențială a genotipului CC la copiii cu SM, iar a genotipului AC - la copiii fără SM ($\chi^2=11,936$; p<0,01). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile AC (64,52%) și CC (29,03%) vs AA (6,45%), de vreme ce, la mamele copiilor fără SM - genotipurile AC (55,06%) și AA (32,58%) vs CC (12,36%) ($\chi^2=10,271$; p<0,01). Diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic (p>0,05).

Tabelul 11

Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinții în funcție de loturile cercetate

Genele			Supraponderali/obezi (N=120)				χ^2	p
			fără SM N=89		cu SM N=31			
			N	%	N	%		
ECA I/D	copil	DD	19	21,35	22	70,97	26,421	<0,001
		II	15	16,85	-	-		
		ID	55	61,80	9	29,03		
	mamă	DD	13	14,61	13	41,94	11,026	<0,01
		II	22	24,72	3	9,68		
		ID	54	60,67	15	48,39		
	tată	DD	16	17,98	8	25,81	3,111	>0,05
		II	17	19,10	2	6,45		
		ID	56	62,92	21	67,74		
AGTR1 A/C	copil	AA	17	19,10	1	3,23	11,936	<0,01
		CC	19	21,35	16	51,61		
		AC	53	59,55	14	45,16		
	mamă	AA	29	32,58	2	6,45	10,271	<0,01
		CC	11	12,36	9	29,03		
		AC	49	55,06	20	64,52		
	tată	AA	11	12,36	3	9,68	0,200	>0,05
		CC	10	11,24	4	12,90		
		AC	68	76,40	24	77,42		
NOS ₃ A/G	copil	GG	13	14,61	9	29,03	3,764	>0,05
		AA	12	13,48	2	6,45		
		AG	64	71,91	20	64,52		
	mamă	GG	11	12,36	11	35,48	10,750	<0,01
		AA	17	19,10	1	3,23		
		AG	61	68,54	19	61,29		
	tată	GG	5	5,62	6	19,35	5,651	>0,05
		AA	12	13,48	5	16,13		
		AG	72	80,90	20	64,52		

Repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, în loturile cercetate, s-a constatat fără discrepante statistice ($p>0,05$). Tendințe similare s-au consemnat și în raport cu polimorfismul genei de interes detectat la tați ($p>0,05$). Mamele copiilor cu SM au deținut mai frecvent genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%) vs AA (3,23%), iar mamele copiilor fără SM - genotipul AG (68,54%) vs AA-19,10% și GG-12,36% ($\chi^2=10,750$; $p<0,05$) (Tabelul 11).

Estimarea informativității riscului genetic (*odd's ratio*).

Pentru a verifica gradul de severitate și asociere între portajul homo/heterozigot al alelei patologice D al ECA (DD+ID) și portajul homozigot al alelei normale I (genotipul II), s-a trasat o comparație între acestea la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor. S-a constatat, că purtătorii genotipurilor DD și ID sunt

mai predispuși de a dezvolta HTA, față de purtătorii genotipului II, cu un OR de 23,66 (95% CI: 6,74-91,51; $p<0,001$), sensibilitate de 75%, specificitate de 89%, valoare predictivă pozitivă - 94%, valoare predictivă negativă - 62%. Această asociere înaltă poate fi explicată prin faptul că genotipul DD este asociat cu cel mai înalt nivel seric al ECA, responsabilă pentru conversia Ang I în Ang II. Un nivel intermediar este regăsit la purtătorii genotipului ID, iar cele mai mici nivele - la purtătorii genotipului II. Ang II este un puternic vasoconstrictor și un stimulator al sintezei de aldosteron, care provoacă creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, copiii homo/heterozigoți după alela C (CC+AC) al AGTR1 au avut șanse mai mari de a dezvolta HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 15,23; 95 % CI: 5,04-48,45; $p<0,001$) - sensibilitate de 75%, specificitate de 84%, valoare predictivă pozitivă de 90% și valoare predictivă negativă de

Tabelul 12

Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de realizare a hipertensiunii arteriale

Genotipul		Lotul copiilor hipertensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	4	6,45	31	62,00	23,66 (6,74-91,51)
	DD+I/D	58	93,55	19	38,00	
AGTR1	AA	6	9,68	31	62,00	15,23 (5,04-48,45)
	CC+AC	56	90,32	19	38,00	
NOS ₃	AA	5	8,06	23	46,00	9,71 (3,05-32,98)
	GG+AG	57	91,94	27	54,00	

Notă: ECA: $\chi^2=37,21$; $p<0,001$; AGTR1: $\chi^2=31,928$; $p<0,001$; NOS₃: $\chi^2=19,269$; $p<0,001$

Tabelul 13

Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de dezvoltare a excesului ponderal

Genotipul studiat		Lotul copiilor normotensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	11	18,97	31	62,00	6,97 (2,70-18,41)
	DD+I/D	47	81,04	19	38,00	
AGTR	AA	12	20,69	31	62,00	6,25 (2,46-16,20)
	CC+AC	46	79,31	19	38,00	
NOS ₃	AA	9	15,52	23	46,00	4,64 (1,73-12,69)
	GG+AG	49	84,48	27	54,00	

Notă: ECA: $\chi^2=19,153$; $p<0,001$; AGTR1: $\chi^2=17,438$; $p<0,001$, NOS₃: $\chi^2=10,549$; $p<0,01$

62%. Copiii deținători ai genotipurilor GG și AG al NOS₃ au fost, de asemenea, la cote mai mari de a dezvolta HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98; $p<0,001$), sensibilitate 68%, specificitate 82%, valoare predictivă pozitivă 92%, valoare predictivă negativă 46% (Tabelul 12).

Pornind de la premisa, că polimorfismul genelor analizate poate fi implicat și în realizarea excesului de greutate, ne-am propus să analizăm în comparație gradul de severitate și asociere între genotipul DD+ID vs II al ECA, GG+AG vs AA al AGTR1 și GG+AG vs AA al NOS₃ la copiii normotensivi supraponderali/ obezi cu lotul martor. Deși raportul cotelor a fost mai mic, față de cel consemnat pentru HTA, totuși, copiii deținători ai genotipurilor DD+ID au fost mai susceptibili de a dezvolta supraponderabilitate sau obezitate, față de purtătorii genotipului II al ECA (OR 6,97; 95% CI: 2,70-18,41; $p<0,001$) - sensibilitate de 71%, specificitate de 74%, valoare predictivă pozitivă de 81%, valoare predictivă negativă de 62%. Tendințe similare s-au obținut și la deținătorii genotipurilor GG+AG vs AA al AGTR1 (OR 6,25;

95% CI: 2,46-16,20; $p<0,001$), sensibilitate - 71%, specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 79%, valoare predictivă negativă - 62% și la purtătorii genotipurilor GG+AG vs AA al NOS₃ (OR 4,64; 95% CI: 1,73-12,69; $p<0,01$), sensibilitate - 65%, specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 85%, valoare predictivă negativă - 46% (Tabelul 13).

Discuții

Sistemul renină angiotensină joacă un rol important în homeostazia tensiunii arteriale și echilibrului hidrosalin, iar polimorfismul genetic al componentelor sale codale poate fi implicat în predispoziția față de HTA, obezitate și dereglări metabolice. Aceste asocieri au constituit subiectul de cercetare a mai multor studii. Totodată, în timp ce unele au raportat genotipul D/D al ECA și genotipul CC al AGTR1 drept un factor de risc independent pentru realizarea acestor patologii, alte cercetări nu au obținut nici o dovadă de asociere [4,6-11]. Wu și colegii săi au constatat următoarele genotipuri în grupul copiilor cu valori majorate ale tensiunii arteriale: DD-30,5%, ID-

47,6% și II-21,9%, vs. lotul de control (DD-14,3%, ID-46,7% și II-39,1%). Totodată, frecvența alelei de tip D a fost semnificativ mai mare în grupul copiilor cu HTA (54,3% vs. 37,6%), însă frecvența alelei de tip I a fost semnificativ mai mică față de grupul de control (45,7% vs. 62,4%) ($p<0,01$) [6]. Camci și colab. într-un alt studiu, la care au participat 376 copii normotensivi cu vârste de 7-17 ani, au constatat frecvențele alelice ale genotipului DD al ECA mai mari la copiii cu un istoric pozitiv de HTA în gradul I de rudenie (36,2%) și gradul II - 38,3%, față de control (30,7%) ($p<0,05$). Totodată, copiii cu un istoric familial pozitiv pentru HTA și un genotip DD au avut valori ale tensiunii arteriale semnificativ mai mari ($p<0,05$), față de copiii cu genotipul ID sau II [7].

Este de remarcat faptul că, identificarea factorului genetic de risc cardiovascular are o importanță mai mare la copiii cu obezitate la care prevalența HTA este mult mai înaltă, iar prezența acesteia multiplică considerabil riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare. O meta-analiză a 14 studii ($n=3371$ obezi, $n=4490$ control) a constatat o asociere semnificativă între genotipul ECA DD și riscul realizării obezității [4]. Într-un alt studiu, la care au participat 148 copii obezi (98,0% cu obezitate abdominală) și 46 copii normoponderali, purtătorii homo sau heterozigoți după alela D al genei ECA au avut HTA în 57,0% [8]. Rezultate similare s-au obținut și în studiul realizat de Eisenmann și colegii săi ($n=152$ copii) [9]. Însă, Siklar și colab. realizând un studiu similar, la care au participat 199 copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), nu au obținut diferențe în prevalența HTA la subiecții obezi în conformitate cu polimorfismul ECA I/D decelat [10]. Lemes V. et. al. în studiul efectuat, care a inclus 320 copii (64% fete) cu vârsta de 7-16 ani, au constatat o asociere a alelei D cu HTA la băieți (OR 2,44, 95% CI 1,34-4,68, $p=0,005$ pentru un model dominant). După autori, alela D, rezistența la insulină și țesutul adipos au avut efecte independente și aditive, explicând 14% din variația HTA, iar IMC, CA au fost semnificativ mai mari la băieții cu genotipurile DD/ID, față de băieții cu genotipul II ($p<0,005$) [11]. În cercetarea noastră care a inclus 120 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani $n=62$ (51,67%) - hipertensivi, $n=58$ (48,33%) - normotensivi), dintre variantele polimorfe ale genei ECA genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat mai frecvent la copiii hipertensivi, genotipul ID - la copiii normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%). Astfel, copiii homo/heterozigoți după alela D fiind mai predispuși de a dezvolta HTA și obezitate, decât copiii homozigoți după alela I. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA la copiii hipertensivi, părinții cărora au avut genotipuri

similare, a asociat în cercetarea efectuată, un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală. Dislipidemiile mai importante s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. În concordanță cu aceste constatări au fost și rezultatele obținute de Kotaska și colegii săi au constatat în studiul efectuat că alela ECA D și genotipul ECA DD au fost variantele genetice cele mai frecvente în grupul pacienților cu dislipidemie [12]. Într-o meta-analiză efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), s-a constatat polimorfismul ECA I/D asociat cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1,39, 95% CI, 1,22-1,60, $p<0,001$). Folosind acest model, rezultate similare au fost demonstrate și în studiile, care au inclus diferite populații etnice, diferite definiții ale SM, precum și în studiile cu mai mult de 100 de cazuri [13]. În cercetarea noastră copiii diagnosticați cu SM au comportat mai frecvent genotipul DD al ECA (70,97%), iar mamele acestor copii - genotipurile DD și ID al ECA, deținători acestor genotipuri fiind mai susceptibili de a dezvolta SM.

Un alt potențial factor de risc genetic pentru HTA, obezitate și SM - constituie polimorfismul genei AGTR 1 A1166C. În cascada SRA, Agt este despicat de renină pentru a produce Ang I, care este convertită ulterior la Ang II, prin acțiunea ECA. Ang II, care este una dintre cele mai puternice vasoconstrictoare, oferă creșterea tonusului vascular și stimulează producția de aldosteron de către suprarenale. Aldosteronul, la rândul său stimulează reabsorbția de sodiu în rinichi, rezultând o creștere a volumului de sânge circulant. Ang II își exercită acțiunea legându-se de mai multe tipuri de receptori. Receptorii de tip 1 mediază vasoconstricția și acțiunea proliferativă a Ang II, în timp ce receptorii de tip 2 inhibă proliferarea celulelor și mediază apoptoza. Efectele celulare ale Ang II sunt în principal mediate de receptorii de tip 1 al Ang II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA [1-3].

Gena receptorilor Ang II determină nu numai acțiunea constrictivă, dar, de asemenea, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede. Polimorfismul genei în cauză este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină (A) și citozină (C) în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A și genotipul AA slăbește riscul. Alela de risc C se asociază cu formarea disfuncției endoteliale vasomotorii și risc crescut de complicații. Polimorfismul, care rezultă din adenzin-citozin transversia la poziția 1166 a genei a fost subiect de cercetare a mai multor studii la adult. Studiile sub

acest aspect în populația de copii sunt limitate, cu implicarea unui număr mic de copii și, deseori, cu rezultate controversate. Lee J. et. al. a obținut în studiul realizat o frecvență a genotipului AA de 87,5%, a genotipului AC - de 12,5%, iar genotipul CC - nu a fost detectat. Totodată, grosimea complexului intimei medii a carotidei (CIMT) la subiecții cu genotipul AA a fost mai mare *vizavi* de subiecții cu genotipul AC ($5,0 \pm 0,1$ mm față de $8,0 \pm 0,2$ mm) [14]. Într-un alt studiu, la care au participat 250 pacienți hipertensivi și 250 sănătoși, s-a găsit o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu HTA ($\chi^2=22,48$, $p=0,0001$). Persoanele cu genotipurile CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ($p=0,0001$) de a dezvolta HTA, față de persoanele cu genotipurile AC și AA. Variația intergenotipică, semnificativă statistic, a TAS s-a găsit mai mare la pacienții cu genotipul CC ($169,4 \pm 36,3$ mmHg), decât la pacienții cu genotipurile AA ($143,5 \pm 28,1$ mmHg) și AC ($153,9 \pm 30,5$ mmHg) ($p=0,0001$) [15]. În cercetarea noastră, pentru frecvența genotipurilor genei AGTR1 A1166C s-a urmărit o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la cei normotensivi (67,24%) și a genotipului AA - la lotul martor (62,00%), ceea ce determină o probabilitate mai înaltă pentru copiii homo/heterozigoți după alela C de a realiza HTA și obezitate. Totodată, distribuția frecvenței genotipurilor genei AGTR1 A1166C a înregistrat o pondere mai mare a genotipului CC (51,61%) la copiii cu SM, iar a genotipului AC (59,55%) la copiii fără SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent homo/heterozigote după alela C, iar diferențele intergenotipice înregistrate la tați au fost neconcludente statistic. Alavi-Shahri cu echipa sa în cercetarea efectuată, care a inclus 350 copii cu vârsta 15-17 ani, dintre care 101 au fost diagnosticate cu SM (definit prin criteriile NCEP-ATP III), au constatat că alela C a genei AGTR1 a asociat un risc scăzut de SM (AA-65,9%, AC-32,1% și CC-2,0%), față de grupul de control ($n=249$) - genotipul AA-78,2%, AC-19,8% și CC-2,0% [16].

Disfuncția endotelială constituie o altă verigă, ce poate intervine în patogenia HTA. Cel mai important rol dintre substanțele vasodilatatoare îi revine oxidului nitric (NO). El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregarea plachetară, adeziunea leucocitelor și proliferarea miointimală vasculară [17]. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Câteva polimorfisme ale genei NOS₃ au fost identificate. Într-un studiu, care a înrolat 175 copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 copii hipertensivi și obezi genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronu-

lui 4 mai frecvent s-a înregistrat la copiii obezi normotensivi și obezi hipertensivi ($p<0,01$). Genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi ($p<0,02$). Cu toate acestea, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfisme ale sintetazei endoteliale (eNOS) a fost mai frecventă la hipertensivii obezi, față de obezii normotensivi sau copiii din grupa de control (odds ratio=2,28 și, respectiv, 2,79, intervalul de încredere 95%: 1,31-4,31 și, respectiv, 1,39-5,64, ambele $p<0,00625$) [18]. În cercetarea noastră portajul polimorfismului genei NOS₃ Asp298Glu a înregistrat o frecvență mai mare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98; $p<0,001$) și obezitate (4,64; 95% CI: 1,73-12,69; $p<0,01$), față de deținătorii homozigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA.

Din evidențele noastre, coroborate cu informațiile raportate sub acest aspect pe mapamond, rezultă că identificarea factorilor de risc genetic implicați în modularea tensiunii arteriale ar permite o înțelegere mai complexă a mecanismelor bolii, iar găsirea unor marcheri predictivi, care să poată fi translați în măsuri preventive, ar contribui substanțial la reducerea numărului de copii hipertensivi.

Concluzii:

1. Dintre variantele polimorfe ale genei ECA I/D genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat mai frecvent la copiii supraponderali/obezi hipertensivi, genotipul ID - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%). Părinții copiilor atât hipertensivi, cât și supraponderali/obezi s-au remarcat prin portajul predilect al genotipului ID, iar părinții copiilor din lotul martor - prin portajul genotipului II. Astfel, copiii homo/heterozigoți după alela D, părinții cărora au deținut genotipuri similare au fost mai predispuși de a dezvolta HTA și obezitate, decât copiii homozigoți după alela I.

2. Pentru frecvența genotipurilor genei AGTR1 A1166C s-a urmărit o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii supraponderali/obezi hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la cei supraponderali/obezi normotensivi (67,24%) și a

genotipului AA - la lotul martor (62,00%). La părinții copiilor atât hipertensivi, cât și supraponderali/obezi s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor - genotipul AA. Acest fapt determină o probabilitate mai înaltă pentru copiii homo/heterozigoți după alela C, părinții cărora au deținut genotipuri similare de a realiza HTA și obezitate, față de copiii homozigoți după alela A.

3. Portajul polimorfismului genei NOS3 Asp298Glu a înregistrat o frecvență mai mare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA. Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA și obezitate, decât deținătorii homozigoți după alela A.

4. SM (*după IDF, 2007*) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii supraponderali și obezi incluși în cercetare. Copiii diagnosticați cu SM au fost preponderent purtători ai genotipului DD (70,97%) al ECA și al genotipului CC (51,6%) al AGTR1.

5. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS₃ atât la copiii hipertensivi, cât și la părinții copiilor hipertensivi, în cercetarea realizată, a asociat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, valori serice mai elevate ale insulinei și indicelui HOMA IR

Bibliografie:

1. Dhanachandra Singh K. et. al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. Hindawi Publishing Corporation. In: BioMed Research International, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053>
2. Herichova I, Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. Endocr Regul 2013;47(1):39-52.
3. Sudhir C, Rajiv N, Vishnubhatla S et al Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. PLoS ONE. 2014;9(7):e101502.
4. Song M, Songming H. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System. 2013;1-8.
5. Siriporn C, David G, Leila Kheirandish-Gozal et al. Genetic variance in Nitric Oxide Synthase and Endothelin Genes among children with and without Endothelial Dysfunction. Journal of Translational Medicine 2013;11:227.
6. Wu F, Li GL, Song XH et al Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2011;13(11):883-5.
7. Camci L. et. al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. In: J Paediatr Child Health, 2009, vol.45, p.742-746.
8. Shcherbakova M. et. al. Correlation of metabolic syndrome clinical signs and genetic determinants at children with obese. In: Eksp Klin Gastroenterol, 2010, vol.7, p.6-11.
9. Eisenmann J. et. al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. In Cardiovascular Diabetology, 2009, vol.8, p.14-22.
10. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdevi S et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2011;24(1-2):21-4.
11. Lemes V. et. al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with increased adiposity and blood pressure in obese children and adolescents. In: Gene, 2013, vol.532, p.197-202.
12. Kotaska K, Kolarova J, Kotrcova K, et al. Correlation between common genetic variants and risk factors associated with prediction of cardiovascular diseases in dyslipidemic patients. Genet Test Mol Biomarkers 2012;16:210-214.
13. Xi B. et. al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. In: Metabolism, 2012, vol.61, p.891-897.
14. Lee J. et. al. Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor A1166C in Korean hypertensive adolescents. In: Korean Circ J, 2008, vol.38, p.405-410.
15. Chandra S. et. al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. In: PLoS ONE, 2014, vol.9, p.e101502
16. Alavi-Shahri J. et. al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. In: Arch Med Res, 2010, vol.41, p.343-349.
17. Chatsuriyawong S. et. al. Genetic variance in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with and without endothelial dysfunction. In: Journal of Translational Medicine, 2013, vol.11, p.227-241.
18. Souza-Costa D. et. al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. In: Int J Obes, 2011, vol.35, p.387-392.