

13. Grinnbell K, Duong H, Newton J, et al. Heterogeneity in apoptotic responses of microvascular endothelial cells to oxidative stress. *J. Cell. Physiol.* 2012;227(5):1899-1910.
14. Pashkow F. Oxidative stress and inflammation in heart disease: do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? *Intern. J. Inflammation.* 2011;54:802-810.
15. Ferreri P, Basili S, Paoletti V, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006;16(3):222-233.
16. Cobet V. Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială [Regulation of a coronary tone through a hyperpolarization: compensation mechanism at endothelial dysfunction]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2010;2(25):65-72.
17. Burgovne J, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ. Res.* 2012;111:1091-1106.
18. Bisoendial R, Kastelein J, Peters S, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J. Lipid. Res.* 2007;48(4):952-960.
19. Vecchione C. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/ β PIX/Rac-1 pathway. *Hypertension.* 2009;54:1028-1034.
20. Shantsila E, Wrigley B, Blann A, et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012;14(8):873-881.

Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului

S. Cojocari

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised February 15, 2013

Importance of the genetic factor in essential arterial hypertension at children

Essential arterial hypertension is a multifactorial disease that is the result of the interaction of genetic and environmental factor. Studying of molecular-genetic markers is advisable in childhood, because with age the values of the arterial tension are influenced by the environmental factors. But at the same time determination of the molecular-genetic markers can help us detect the children with high risks of arterial hypertension development and as a consequence possible complications. Effective prophylaxis on the early stage of the disease in comparison with the treatment of the formed pathology will have higher medical and social-economic effect. This article emphasis the role of the genetic factor in initial arterial hypertension at children basing on the accessible sources, focusing on the hereditary anamnesis and genetic polymorphism of the renin angiotensin aldosterone system and NOS endothelial synthase. In spite of the fact that in therapeutic literature dedicated to adults studying special attention is paid to genetic polymorphism of Initial arterial hypertension, in paediatrics there is a relatively small amount of investigations (more over they include a limited number of children) which examined the contribution of the genes to the phenotype of the arterial hypertension at children. They are often contradicting.

Key words: essential arterial hypertension, children, genetic polymorphism, endothelial nitric oxide synthase, renin angiotensin aldosterone system.

Важность генетического фактора в развитии первичной артериальной гипертензии ребенка

Первичная артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, результатом взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Исследование генетического фактора в детском возрасте обосновано, потому как с возрастом на уровень артериального давления все чаще влияют факторы окружающей среды. В то же время, определение молекулярно-генетических маркеров позволит нам выделить детей с высоким риском развития артериальной гипертензии и, как следствие, возможные осложнения. Эффективная профилактика на ранних стадиях болезни в сравнении с лечением уже сформированной патологии обеспечит положительный медицинский и социально-экономический эффект. Эта статья посвящена роли генетического фактора в развитии артериальной гипертензии у детей, основана на имеющейся литературе, с акцентом на наследственном анамнезе, генетическом полиморфизме ренина-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной NOS синтазы. В сравнении с терапевтической литературой, где уделяется особое внимание генетическому полиморфизму ренина-ангиотензин-альдостероновой системы взрослого, а также системе эндотелиальной NOS синтазы, в педиатрии существует относительно небольшое количество исследований, часто с противоречивыми заключениями, которые рассмотрели вклад этих генов в фенотипическом выражении артериальной гипертензии в детской популяции.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, дети, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная NOS синтаза.

Întroducere

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE) constituie una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel mondial și un factor de risc major pentru morbiditatea cardiovasculară la adult. Această patologie poate debuta în copilărie, fiind demonstrat prin numeroase studii „fenomenul de tracking”, de persistență a HTAE din copilărie până la maturitate [1]. La apariția HTAE contribuie factorii de mediu și socio-economici: obiceiurile

alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul și regimul de activitate fizică, factori care constituie „ținta” metodelor de prevenire și tratament, precum și factorii de risc individuali, nemodificabili, cum ar fi ereditatea, vârsta, sexul, rasa. S-a constatat că 30-60% din variațiunile tensiunii arteriale este atribuită factorilor genetici [2, 3].

Anamneza eredocolarerală

Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cel mai important în apariția hipertensiunii arteriale.

În favoarea acestuia indică agregarea pacienților cu hipertensiune arterială esențială în familii, incidența mare a hipertensiunii arteriale în rândul gemenilor monozigoti, precum și dezvoltarea hipertensiunii arteriale la rudele apropiate [3]. Un studiu caz-control, realizat în Rio de Janeiro, care a inclus 91 de copii cu hipertensiune arterială și 182 de copii normotensivi, a constatat o asociere între istoria familială și HTAE, atât în rândul băieților (OR = 13,32; 95% CI 2,25-78,94), cât și al reprezentanților genului feminin (OR = 11,35; 95% CI 1,42-90,21), în special, atunci când ambii părinți au prezentat hipertensiune arterială esențială [4]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare, realizată pe un eșantion de 4904 de adolescenți din școlile din provincia Wielkopolska (Polonia) selectați aleatoriu, care a înregistrat la băieții cu anamneză eredocolaterală agravată creșterea semnificativă a raportului cotă de prevalență a hipertensiunii arteriale sistolice, iar istoricul familial pozitiv, combinat cu obezitatea, a crescut și mai mult prevalența hipertensiunii arteriale (de 16,85 ori), în comparație cu băieții cu masă corporală normală și fără istoric familial de hipertensiune arterială [5].

Însă, cel mai mare progres în înțelegerea rolului predispoziției genetice în dezvoltarea hipertensiunii arteriale a fost atins în studiul genotipurilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRA). Genele, care codifică componentele SRA au fost propuse drept gene candidate, care determină predispoziția genetică față de hipertensiunea arterială și riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare.

Polimorfismul genetic al enzimelor sistemului renin-angiotensină-aldosteron:

1. Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)

Unul din primele a fost descris polimorfismul ACE (localizat la nivelul cromozomului 17 (17q23)). Gena ACE poate fi reprezentată de alele lungi și scurte, iar așa-numitul polimorfism (Insertia/Deleția (I/D) este determinat de prezența sau absența unui bloc de 287 pb, în intronul 16. Enzima ACE transformă angiotensina I din inactivă în activă – angiotensina II (vasoconstrictor) și inactivează bradikinina și kallidina (vasodilatatoare). Astfel, activarea sistemului RAA rezultă într-un răspuns vasopresor prin intermediul acțiunilor ACE [6]. Prima meta-analiză, bazată pe 23 de studii, care au inclus 6923 de subiecți, a demonstrat o creștere cu 10% a riscului hipertensiunii arteriale la persoanele cu genotipul D/D față de genotipul I/I [7]. Deasemenea, este demn de remarcat faptul că efectele polimorfismului ECA, în diferite grupuri etnice, sunt diferite, acestea fiind determinate de efectele stilurilor de viață diferite și influența factorilor de mediu, care provoacă hipertensiunea arterială în diferite grupuri etnice. Astfel, Bautista et al. (2008) au menționat genotipul D/D, drept un factor de risc independent pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale printre hispanici, deoarece subiecții cu genotipul ACE DD au avut de 1,6 ori mai multe șanse de a fi hipertensivi decât purtătorii alelei I, iar 15% din toate cazurile de hipertensiune arterială, conform acestor autori,

ar putea fi atribuite genotipului DD al ACE [8]. Rezultate similare au fost raportate pentru populația chineză (Zhang Y. L., 2007) și populația de sex masculin din Bangladesh (Morshed M., 2002), Japonia (Higaki J., 2000) și Argentina (Jiménez P.M., 2007). Totodată, o meta-analiză limitată la caucasieni, nu a reușit să demonstreze o asociere între genotipul ACE și hipertensiunea arterială [9]. Napoles et al., (2007), de asemenea, nu au constatat nici o asociere între genotipul ECA și hipertensiunea arterială în populația Cubei. Rezultate similare au obținut în cercetările lor Miyama et al. (2007), Glavnik și Petrovic (2007).

Deși multe studii genetice au fost efectuate la adulți, relativ puține au examinat contribuția genelor potențial candidate asupra adipozității și fenotipului hipertensiunii arteriale în copilărie. Un studiu, care a inclus 152 de copii (75 de fete, 77 de băieți) a constatat la subiecții supraponderali, purtători ai halotipului D valori ale tensiunii arteriale sistolice semnificativ mai mari, comparativ cu normoponderalii ($p < 0,05$) [6]. Într-un alt studiu, realizat de Maidanic și coaut., care a inclus 57 de copii hipertensivi, cu vârsta de 9-17 ani, genotipul II s-a înregistrat în 17,6% cazuri, ID în 52, 6% și, respectiv, genotipul DD - în 29,81% cazuri [10]. Rezultate similare s-au obținut în cercetarea realizată de Wu și coaut., care a inclus 105 copii cu hipertensiune arterială esențială și 105 normotensivi, înregistrându-se următoarele genotipuri în grupul copiilor, care prezentau valori elevate ale tensiunii arteriale: DD – 30,5%, ID – 47,6% și II – 21,9%, versus lotul de control: DD – 14,3%, ID – 46,7% și II – 39,1%. Frecvența alelei de tip D (54,3% vs 37,6%) a fost semnificativ mai mare în grupul cu hipertensiune arterială, în schimb, frecvența alelei de tip I (45,7% vs 62,4%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul de control ($p < 0,01$) [11]. Eun Young Park și coaut. analizând, de asemenea, polimorfismul genei enzimei de conversie (ACE) inserare/deleție (I/D) la 40 de adolescenți coreeni (vârsta de 16-17 ani) și un grup de control (20 de adolescenți normotensivi) a constatat o frecvență a genotipului I/I de 37,5%, I/D – 45,0% și D/D – 17,5%. Nivelurile serice ale ECA au fost semnificativ mai mari la copiii, care prezentau genotipul D/D sau I/D versus genotipul I/I, iar IMT a carotidei a fost semnificativ mai mare în grupul cu genotipul D/D comparativ cu grupul I/I [12]. O altă cercetare, care a înrolat 376 de elevi, selectați în mod aleatoriu, normotensivi (147 de baieti, 229 de fete), cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani, a constatat frecvențe alelice ale genotipului DD al genei ACE mai mari la copiii cu un istoric pozitiv de HTA în I grad de rudenie (36,2%) și gradul II - 38,3% versus grupul de control (30,7%) ($p < 0,05$). Copiii cu un istoric familial pozitiv pentru HTAE și un genotip DD, au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice semnificativ mai mari ($p < 0,05$) decât copiii cu genotipul ID sau II [13]. Iar, în studiul realizat de Aline și coaut., pe un eșantion de 167 de copii (60 au fost identificați cu greutate mică la naștere și 107 – cu greutate normală) s-au constatat niveluri de activitate a enzimei ACE semnificativ crescute la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor

cu greutate normală. Copiii cu greutatea mică la naștere au avut o mai mare frecvență a alelei D și a genotipului DD vizavi de copiii cu greutate normală. Prin urmare, conform autorilor, polimorfismul ACE I/D, mai ales genotipul DD, poate fi interpretat ca un factor major în asocierea dintre greutatea mică la naștere și nivelurile elevate ale tensiunii arteriale [14]. Totodată, într-un alt studiu, care a înrolat 199 de copii obezi, 44 dintre ei fiind hipertensivi, prevalența hipertensiunii arteriale la subiecții obezi cu genotipul DD, II, ID a fost similară, nefiind nicio diferență între grupul hipertensiv și cel normotensiv, în conformitate cu genotipul ACE I/D [15].

2. Polimorfismul genetic al AGTR1 (genei receptorilor angiotensinei II, tip 1)

În cascada RAS, angiotensina este despicată de renină pentru a produce angiotensina I, care este convertită ulterior în angiotensina II, prin acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) [16]. Astfel, angiotensina 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 [10]. Angiotensina II își exercită acțiunea, legându-se de mai multe tipuri de receptori. Receptorii de tip 1 mediază vasoconstricția și acțiunea proliferativă a angiotensinei II, în timp ce receptorii de tip 2 inhibă proliferarea celulelor și mediază apoptoza. Prin urmare, efectele celulare ale angiotensinei II sunt mediate de receptorii de tip 1 ai angiotensinei II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Gena receptorilor angiotensinei II determină nu numai acțiunea constrictivă dar, de asemenea, expresia factorului de creștere și proliferare al musculaturii netede. Polimorfismul genei în cauză 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 hipertensiunea arterială, iar alela A (adenina) și genotipul AA slăbește riscul. Alela de risc C (citozina) este asociată cu formarea disfuncției endoteliale vasomotorii și risc crescut de complicații [16]. Polimorfismul, care rezultă din adenzină – citozin transversia la poziția 1166 a genei, a fost subiect de cercetare a mai multor studii la adulți [16]. Astfel, într-o cercetare efectuată de Stankovic et al. (2003), genotipul CC a influențat riscul hipertensiunii arteriale esențiale în populația sârbă cercetată, iar studiul efectuat de Zhu et al. (2006), care a implicat 150 de subiecți, a înregistrat polimorfismul AGTR1 A1166C asociat cu hipertensiunea arterială esențială și ateroscleroza carotidei în populația chineză. Totodată, într-un alt studiu realizat de Rehman et al. (2007), polimorfismul A1166C nu a avut nici o asociere cu hipertensiunea arterială. Miyama et al. (2007) a publicat, de asemenea, un studiu în care polimorfismul genei AGTR1 nu influențează hipertensiunea arterială esențială.

În ceea ce privește populația pediatrică, relativ puține

studii au fost realizate și pe un eșantion mic de copii s-a evaluat contribuția polimorfismului genei potențial candidate AGTR1 A1166C asupra fenotipului tensiunii arteriale. Astfel, un studiu care a avut ca scop determinarea asocierii între AGTR1 A1166C cu hipertensiunea arterială esențială în rândul a 40 de adolescenți coreeni hipertensivi, a constatat o frecvență a genotipului AA în 87,5%, AC – 12,5%, iar genotipul CC nu a fost detectat. IMT carotidei la adolescenții cu genotipul AA a fost mai mare, comparativ cu subiecții având genotipul AC ($5,0 \pm 0,1$ mm, față de $8,0 \pm 0,2$ mm) [16].

3. Polimorfismul genei angiotensinogenului

Gena angiotensinogenului determină nivelul de angiotensină I și este localizată pe cromozomul Iq42-Q43. Ea participă la conturarea profilului sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În prezent, sunt descrise 10 forme polimorfe ale genei, cel mai studiat fiind polimorfismul M235T (înlocuirea metioninei cu treonina în poziția 235) și T174M (substituția treoninei de metionină în poziția 174). Efectul dăunător este asociat cu alela M (metionina) și genotipul MM, iar efectul protector este determinat de alela T (treonin) și genotipul TT [17].

Polimorfismul genetic al oxid sintetazei endoteliale (eNOS):

Dintre toți factorii sintetizați de endotelium, rolul principal în reglarea funcției endoteliale aparține factorului endotelial de relaxare, monoxidului de azot (NO). Datele experimentale confirmă implicarea NO în reglarea tensiunii arteriale. Oxidul nitric este produs de enzima NO-sintetază (NOS), prin oxidarea atomilor de azot terminali ai guanidinei în L-arginină sub efectul catalitic al unei izoforme a enzimei NO-sintetazei. NO-sintetaza există în trei izoenzime majore, care au primit numele de la tipul de celule în care au fost descoperite pentru prima dată [18].

Prin urmare, polimorfismul genetic al oxid sintetazei endoteliale (eNOS) joacă un rol important în apariția hipertensiunii arteriale. Astfel, într-un studiu, care a inclus 175 de copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 de copii hipertensivi și obezi, genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronului 4 a fost mai frecvent înregistrat la obezii normotensivi și hipertensivii obezi ($p < 0,01$), iar genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu-298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi ($p < 0,02$). Totodată, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfe ale sintetazei endoteliale (eNOS) au fost mai frecvente la hipertensivii obezi, decât la obezii normotensivi sau la copiii din grupul de control. Autorii concluzionează că haplotipul eNOS, C, b Glu, este asociat cu hipertensiunea arterială la copiii și adolescenții obezi [19].

Concluzii

1. Până în prezent, puține cercetări s-au axat pe contribuția factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială la copii, iar cele existente cuprind loturi mici de copii, obținând rezultate adesea contradictorii.

2. Totodată, aprecierea polimorfismului genetic al enzimei ACE și NOS sintazei endoteliale poate servi drept marker de diagnostic la etape preclinice ale hipertensiunii arteriale și ale complicațiilor definite de aceasta, reducând din morbiditatea și mortalitatea prin patologii cardiovasculare ale adultului.

3. Influența genelor asupra tensiunii arteriale se intensifică de factorii exogeni, care constituie factori de risc modificabili, prin urmare, depistarea și eliminarea lor constituie scopul măsurilor profilactice.

References

1. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-80.
2. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010;28:545-59.
3. Manu Raj. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl. 4):S367-S373.
4. Kuschnir Maria, Gulnar Mendonça. Risk factors associated with arterial hypertension in adolescents. *J Pediatr*. (Rio J). 2007;83(4):335-342.
5. Krzyżaniak A, Kaczmarek M, Stawińska-Witoszyńska B, et al. Prevalence of selected risk factors for cardiovascular diseases in adolescents with overweight and obesity. *Med Wieku Rozwoj*. 2011;15(3):282-7.
6. Eisenmann Joey C, Sarzynski Mark A, Glenn Kim, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8:14. <http://www.cardiab.com/content/8/1/14>
7. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens*. 1997;15:1579-92.
8. Bautista LE, Vargas CI, Orostegui M, et al. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res*. 2008;31(3):401-408.
9. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:48
10. Maydannik VG, Haytovich NV, Dosenko VE, i dr. Delecionny polimorfizm gena angiotenzin – prevrashchajushhego fermenta u detey i podrostkov s arterial'noy gipertenziey [Deletion polymorphism of a gene angiotensin – turning enzyme at children and teenagers with arterial hypertension]. *Pediatriya*. 2007;86(2):24-28.
11. 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.
12. Eun Young Park, Hye-Mi Ahn, Jung Ah Lee, et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. 2009;24(3):193-198.
13. Camci L, Kilic Z, Dinleyici EC, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(12):742-6.
14. Ajala Aline R, Almeida Sandro S, Rangel Marina, et al. Association of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism With Birth Weight, Blood Pressure Levels, and ACE Activity in Healthy Children. *American Journal of Hypertension*. 2012;25:827-832.
15. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdeve 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.
16. Jung Ah Lee, Jin A Sohn, Young Mi Hong. Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C in Korean Hypertensive Adolescents Korean. *Circ J*. 2008;38:405-410.
17. Soergel MS, Kirschtein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatrics*. 2007;130:178-84.
18. Lezhenko GA, Gladun KV, Pashkova EE. Faktory formirovaniya arterial'noy gipertenzii u detey s ozhireniem [Factors of formation of arterial hypertension at children with obesity]. *Ditjachiy Likar*. 2011;3:23-34.
19. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS, et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2011;35(3):387-92.

