

**Concluzie**

Deși frecvența „eclampsiei neconvulsivă” este redusă (1/1000-1500 de sarcini), această gestoză tardivă are o evoluție foarte severă și fulgerătoare, necesită o studiere continuă a patogeniei: manifestările clinice precoce, diagnosticul diferențial în coma cerebrală hepatică la gravide și în coma cerebrală în gestoza tardivă – „eclampsie neconvulsivă”.

**Bibliografie**

1. Achim V., Moiscu D. Eclampsia. Obstetrică și ginecologie, 1989, Nr. 4, p. 289-291.
2. Georgescu L. Morfopatologia ficatului. Morfopatologia. București, 1971, 340 p.

3. Paladi Gh. Gestozele tardive. Obstetrica. Chișinău, 1993, p. 152-154.
4. Țibuleac S. Unele dificultăți în diagnosticul diferențial al comei în hepatita virală și eclampsia fără convulsii. Symposia professorum. Seria Medicina, Chișinău, 2001, p. 104-106.
5. Каньшина. Патоморфология эклампсии. Архив патологии. М., 1986, № 9, с. 77.

**Sava Țibuleac, dr. h., profesor**  
Catedra Boli Infecțioase, FPM  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, Bd. Ștefan cel Mare, 163  
Tel.: 205342

**Recepționat 29.07.2008**

## Genetica sindromului metabolic: studiile de agregare în familii

G. Curocichin

Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Genetics of the Metabolic Syndrome: Family Aggregation Studies

The article is a compilation of research on the heredity qualities of the metabolic syndrome and its components, independent risk factors of cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus published in 31 journals over an eleven-year period. There is a general consensus in favor of a strong causative genetic component for metabolic syndrome. This assumes a relatively limited number of loci with pleiotropic effects. Some data supports the hypothesis of intergenetic interaction in the realization of the syndrome. Environmental factors seem to play an important role in the initiation and progression of the metabolic syndrome in individuals with genetic predisposition to the condition/disease.

**Key words:** insulin resistance, metabolic syndrome, genetics, heritability.

### Генетика метаболического синдрома: исследования агрегации в семьях

Изучены публикации, посвященные семейному наследованию метаболического синдрома и его составных компонентов, являющихся самостоятельными факторами повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа. Были проанализированы результаты работ по теме с глубиной поиска 11 лет. В частности, были отобраны 31 статья со свободным доступом к полному тексту публикации. Результаты изученных работ свидетельствуют о существовании сильной генетической компоненты в патогенезе метаболического синдрома. Предполагается наличие относительно небольшого количества локусов с плейотропным эффектом в отношении проявлений этого синдрома. Имеются данные в пользу гипотезы межгенного взаимодействия в процессе реализации синдрома. Важная роль в инициации и прогрессировании метаболического синдрома у лиц, предрасположенных к нему генетически, принадлежит факторам внешней среды.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, метаболический синдром, генетическое наследование.

**Introducere**

Prevalența fenomenului denumit „sindrom metabolic” (SM) sau sindromul de insulinorezistență este mare în toate populațiile studiate până în prezent. Acest sindrom se întâlnește la toate grupurile de vârstă, demonstrând o creștere a răspândirii în grupurile cu vârstele medii și avansate. Totodată, prevalența SM depinde de etnie, aria geografică de reședință a populațiilor studiate și de criteriile diagnostice aplicate pentru depistarea lui. Rezultatele menționate în majoritatea lucrărilor în domeniu susțin că atât componentele individuale, constituate ale sindromului metabolic, cât și sindromul integral prezintă un factor

de risc sporit de mortalitate de toate genezele, în special de cele cardiovasculare și complicațiile diabetului zaharat de tipul II. Prevalența înaltă și variațiile ei de la populație la populație sugerează prezența unei componente genetice puternice, care favorizează dezvoltarea sindromului metabolic la unele populații.

**Scopul lucrării** a fost elucidarea în baza datelor din literatură a rolului factorului genetic în transmiterea prin ereditate și dezvoltarea sindromului metabolic, precum și a componentelor constituente ale acestuia care, de sine stătător, prezintă factori de risc sporit cardiovascular și de diabet zaharat de tipul II.

În studiile bazate pe familii, manifestările fenotipice similare între rude produc informația referitoare la contribuția generală a genelor la variația caracteristicilor clinice. Pentru studiile familiale sunt importante loturile mari, în special când este necesar de comparat transmiterea ereditară între subgrupuri de tineri și vârstnici, femei și bărbați. Aceste condiții cauzează numărul relativ limitat al studiilor de acest gen. Unul dintre studiile de amploare, analizând 98 de trăsături cantitative la o cohortă de 6148 de participanți din Sardinia, cu vârstele cuprinse între 14 și 102 ani, și 34469 de perechi de rude, membri ai acestei cohorte, a constatat că toate caracteristicile analizate posedă o componentă genetică semnificativă. Efectele genetice explicau, în medie, 40% din variabilitatea a 38 de parametri de laborator ai sângelui; 51% – din variabilitatea a 5 indici antropometrici; 25% – a 20 de parametri de funcționare a sistemului cardiovascular și 19% – pentru 35 de trăsături personale. Patru trăsături au demonstrat caracter X-linkat. Analiza bivariată a demonstrat că determinantele genetice ale mai multor manifestări sunt comune, inclusiv ale multor trăsături personale și ale celor legate de sindromul metabolic. S-a constatat că, în pofida diferențelor în mărirea efectului eredității, mult mai pronunțat în privința valorilor tensionale, la persoanele cu vârsta mai mare de 42 de ani, aceleași *locus*-uri genetice contribuie la variabilitatea factorilor analizați la tineri și la vârstnici, bărbați și femei [24].

Contribuția efectelor genetice și ale mediului ambiant în asocierea dereglărilor metabolice, care se includ în sindromul metabolic, rămâne o arie de interes deosebit în cercetare. În scopul explorării arhitecturii genetice a SM, a fost examinat un lot de 289 de perechi de gemeni vârstnici din *Swedish Adoption/Twin Study of Aging*, cu vârstele cuprinse între 52 și 85 de ani, dintre care 140 de perechi au fost educați separat. Au fost evaluate componentele SM: indexul masei corporale (IMC), rezistența la insulină (RI), trigliceridele (TG), colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă (HDL-colesterolul) și tensiunea arterială (TA) sistolică. Pentru evaluarea influențelor genetice și celor ale mediului ambiant, s-au estimat corelațiile în limitele unei clase de indici, corelațiile între gemeni și analiza de corespundere unui model. S-a constatat că toate cinci componente ale SM sunt influențate de un factor genetic latent comun, atunci când numai trei componente (trigliceridele, rezistența la insulină și HDL-colesterolul) sunt influențate de factorul mediului ambiant specific indivizilor. S-a demonstrat că factorul genetic în mare măsură influențează IMC, gradul de rezistență la insulină și, în măsură mai mică, concentrațiile trigliceridelor, HDL-colesterolului și TA sistolică, atunci când factorul mediului ambiant exercită influența similară asupra trigliceridelor, HDL-colesterolului și, în măsură mai mică, asupra rezistenței la insulină. Tensiunea sistolică era legată cu sindromul metabolic, deși slab, numai prin efectele genetice [11].

În familiile din *Québec Family Study* a fost studiată asemănarea gradului de obezitate abdominală și tensiunea arterială, cu utilizarea modelului de corelare familială în mod bivariat. Rezultatele au demonstrat că gradul de obezitate abdominală corelează strâns cu valorile tensionale, în special raportul abdomen/coapsă cu TA diastolică, ceea ce sugerează

efectul genetic pleiotrop și/sau efectul mediului ambiant comun al familiei. Gradul înalt de similaritate, între soți și soții, a tensiunii arteriale cu raportul abdomen/coapsă presupune influența mediului ambiant comun. Rezultatele acestui studiu confirmă legătura ereditară: valorile tensionale și gradul de obezitate abdominală. Faptul că rezultatele au fost obținute în lotul de familii predominant normotensive și nonobeze sugerează că această conexiune implică căile metabolice normale [26, 25].

Efectul pleiotrop al genelor implicate în codificarea componentelor SM a fost presupus deja în 1996. Pentru testarea acestei ipoteze au fost analizate 41 de familii incluse în *San Antonio Family Heart Study* (SAFHS). Studiul a depistat un grad înalt de corelație genetică între concentrațiile de insulină bazală și stimulată cu IMC, HDL-colesterol, raportul abdomen/coapsă, indicând că aceeași genă sau set de gene, influențează fiecare dintre perechile de caracteristici studiate [18].

Studiul corelațiilor genetice a doispzece factori, tradiționali și netradiționali, care fac parte din sindromul metabolic, inclusiv a factorilor legați cu inflamația, în 445 de familii participante la *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) *Family Heart Study* a relevat existența corelațiilor genetice semnificative statistic între IMC, circumferința abdomenului, HDL-colesterol, trigliceride, insulină, PAI-1 și între concentrațiile sangvine ale acidului uric și toate variabilele numite, cu excepția insulinei. Concentrațiile proteinei C-reactive și numărul de leucocite au fost în corelație statistic veridice între ele; și ambele au demonstrat o corelație genetică semnificativă cu circumferința abdomenului și concentrațiile insulinei. Glicemia `a jeun nu avea corelații semnificative nici cu una dintre caracteristicile studiate. Rezultatele studiului susțin ipoteza efectului pleiotrop al genelor în clusterizarea caracteristicilor SM în familii, însă nu exclud cu certitudine efectele mediului ambiant comun [28].

Un alt studiu, axat pe elucidarea agregării familiale a clusterului factorilor de risc cardiovascular cuprinse în sindromul metabolic, bazat pe 1239 de indivizi din 309 familii participante la *Quebec Family Study*, a testat ipoteza efectelor pleiotrope genetice și/sau factorilor de mediu ambiant în condiționarea obezității abdominale și a lipidelor sangvine. A fost testată concordanța familială intercaracteristică între patru indicatori ai obezității corporale, tipul de obezitate și cinci indicatori ai lipidelor sangvine. Pentru analiza datelor a fost utilizat modelul de corelare bivariat, care a estimat corelațiile intercaracteristice între soți/soții, părinți/copii și frați/surori, după ajustarea datelor referitoare la distribuția grăsimii corporale și a lipidelor la efectele vârstei în patru grupuri separate de sex-generație. Testele de probabilitate au relevat legătura semnificativă ( $p < 0,05$ ) între obezitate abdominală și toate testele lipidice, cu excepția colesterolului total, precum și între distribuția grăsimii corporale și HDL-colesterolul. Numai la frați/surori corelațiile intercaracteristice au fost semnificative în privința tuturor perechilor de caracteristici referitoare la grăsimi corporale – indicatori lipidici, cu ponderea factorului genetic și/sau ambianța comună, care variază de la 8% până la 40%. Prin urmare, ipoteza pleiotropismului genetic nu poate fi exclusă, însă autorii consideră că factorii

mediului ambiant sunt mai importanți decât genele comune în determinarea covariației între obezitatea abdominală și lipidele sangvine [23].

Obezitatea în copilărie este asociată cu o constelație de dereglări metabolice, care include dereglarea toleranței la glucoză, hipertensiune arterială (HTA) și dislipidemie, cunoscute ca SM. Evaluarea a 1030 de copii de origine spaniolă, cu vârstele 4-19 ani din 319 familii incluse în studiul *Viva la Familia*, a demonstrat că dintre copiii cu masa corpului mai mare decât norma, 20% au SM. Probabilitatea SM era considerabil sporită în funcție de creșterea IMC și a concentrației serice de insulină `a jeun. A fost depistat un grad semnificativ de ereditate a parametrilor precum: circumferința abdomenului, TG, HDL-colesterolul, TA sistolică, glicemia, nivelul alanin-aminotransferazei serice (ALT). Pleiotropismul depistat în TA sistolică și circumferința abdomenului, TA sistolică și glucoză serică, HDL-colesterolul și circumferința abdominală, ALT și circumferința abdominală, precum și TG și ALT se presupune a fi la baza clusterizării componentelor SM. Gradul semnificativ de ereditate și pleiotropism, observat versus componentelor SM, indică contribuția genetică puternică în apariția SM la copiii supraponderali de origine spaniolă cu SM [3]. Evaluarea ipotezei că copiii părinților cu sindromul de insulinorezistență au un grad mai mare de rezistență la insulină și la profiluri nefavorabile în sensul riscului de boli cardiovasculare, efectuată pe un lot de 220 de copii europoizi, 36 copii afro-americieni, cu vârstele 11-15 ani, și 378 de părinți ai lor a relevat faptul că, la copiii care aveau cel puțin un părinte cu SM, se înregistrau concentrații statistic veridice mai mari de insulină serică `a jeun după ajustare la sex, rasă, vârstă și stadiul Tanner. Media IMC, circumferința abdomenului, raportul abdomen/coapsă și procentul grăsimii viscerale, de asemenea, au fost semnificativ mai mari la copiii cu părinte afectat, însă diferențe semnificative ale concentrațiilor lipidelor sau în valori tensionale nu au fost înregistrate între două grupuri. Aceasta permite de a concluziona că rezistența la insulină și obezitatea pot fi cele mai precoce manifestări ale SM, la copiii cu anamneza ereditară agravată în privința acestui sindrom [22].

Evaluarea parametrilor hemodinamici și metabolici la descendenții normotensivi ai pacienților cu HTA malignă (vârsta medie  $22 \pm 7$  ani; 23 de bărbați; 27 de europoizi) în comparație cu descendenții normotensivi ai persoanelor normotensive (vârsta medie  $21 \pm 4$  ani, 23 de bărbați, 25 de europoizi) a demonstrat că descendenții pacienților cu HTA malignă au IMC mai mare ( $24 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ ) decât descendenții normotensivilor ( $22 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ). Descendenții persoanelor cu HTA au avut valori tensionale mai mari, luate în oficiu și obținute prin monitorizare timp de 24 de ore, demonstrând o variabilitate a TA și a frecvenței contracțiilor cardiace mai mari decât la descendenții normotensivilor, precum și scăderea TA nocturnă mai mică. La descendenții normotensivi ai persoanelor cu HTA malignă, au fost înregistrate concentrații mai reduse de HDL-colesterol, concentrații mai mari de insulină și de noradrenalină în plasmă și un raport mai mare insulină/glucoză în sânge ( $p < 0,05$ ) decât în grupul descendenților persoanelor normotensive. Prin urmare,

descendenții persoanelor cu HTA malignă demonstrează schimbări hemodinamice, neuromorale și metabolice tipice pentru sindromul metabolic [17].

La compararea descendenților pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 ( $n = 253$ ), cu descendenții persoanelor fără diabet ( $n = 275$ ), s-a constatat că, la descendenții diabeticii, valorile tensionale și profilul nictimeral al tensiunii arteriale nu se deosebeau de acești parametri la descendenții nondiabeticilor, însă IMC, raportul abdomen/coapsă, glicemia `a jeun, peptida C, indexul rezistenței la insulină, concentrațiile trigliceridelor, apolipoproteinei B (apoB) și raportul apoA/apoB au fost semnificativ mai mari în grupul descendenților nondiabetici ai persoanelor cu diabet zaharat de tipul 2 în comparație cu descendenții nondiabetici ai persoanelor fără diabet zaharat. În pofida faptului că profilul tensional la descendenții diabeticii a fost menținut, ei se deosebeau prin prezența componentelor SM [7]. Nauck M. A. et al. (2003), după o supraveghere timp de 25 de ani a rudelor de gradul 1 ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2, au constatat că din 135 de participanți în studiu, 22 au avut o toleranță dereglată la glucoză, iar 42 au evoluat spre diabet. Dereglarea metabolismului glucidic a demonstrat o asociere statistic semnificativă cu vârsta, IMC sporit, raportul abdomen/coapsă, valori tensionale sistolice sporite, concentrațiile bazale de insulină sporite, concentrațiile sporite de acizi grași liberi și trigliceride, precum și cu concentrațiile reduse de HDL-colesterol. Astfel, practic o jumătate din rudele de gradul 1 ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 au demonstrat dereglări ale metabolismului glucidic, asociate cu prezența componentelor SM [19].

*Hong Kong Family Diabetes Study* a examinat 79 de familii (913 indivizi) în agregarea familială și clusterizarea diabetului zaharat de tipul 2 și SM predominant în familii cu diabet zaharat de tipul 2, depistat la vârsta de până la 40 de ani. Din numărul familiilor investigate, 78% aveau cel puțin un membru, cu vârsta de instalare a diabetului zaharat de tipul 2, până la 40 de ani. Prevalența SM la probanzi a constituit 53% și 25%, la sibliși. S-a constatat un indice înalt de recurență, la sibliși, a diabetului zaharat de tipul 2 (4,3), a hipertensiunii arteriale (2,9) și a obezității centrale (2,0). Așa indicatori ca IMC, circumferința abdominală, TA, concentrațiile plasmatice de insulină, trigliceride, HDL-colesterol, gradul de rezistență la insulină, indicii funcției celulelor  $\beta$ -pancreatice au avut grade înalte de heritabilitate, variind între 0,45 și 0,63. Analiza cantitativă în mod bivariat a demonstrat contribuția diferențiată a factorilor genetici și ai mediului ambiant la corelația fenotipică între perechile de caracteristici metabolice. Indicii de obezitate au demonstrat cel mai înalt grad de corelație fenotipică cu celelalte caracteristici și au fost în mai mare măsură influențați de factorii genetici, corelațiile genetice constituind 0,29–0,60. Autorii remarcă faptul că, agregarea familială semnificativă a diabetului zaharat de tipul 2 cu fenotipurile asociate, inclusiv obezitatea, TA și dislipidemia, sugerând că clusterizarea trăsăturilor metabolice are loc datorită interacțiunii efectelor genelor cu factorii comuni ai stilului de viață și ai mediului ambiant [15].

Studierea schimbărilor sistemului fibrinolitic, la descendenții normoglicemici ai pacienților cu diabet zaharat de tipul 2, a demonstrat că în acest grup se constată o activitate

sporită a inhibitorului activării plasminogenului de tipul 1 (PAI-1), ceea ce indică o fibrinoliză redusă la acești indivizi. Asocieri între concentrațiile de insulină și activitatea sporită a PAI-1 nu au fost înregistrate [9].

Studiul din Buenos Aires, Argentina, axat pe determinarea asocierii componentelor SM la 620 de copii și la mamele lor, a relevat prevalența acestui sindrom de 10,8%, la copii, și de 11,0%, la mame. Prevalența obezității centrale a fost mai mică la mamele copiilor fără SM (41,2% versus 78,8%, respectiv;  $p < 0,001$ ). Mamele copiilor fără SM aveau IMC mai mic ( $p < 0,001$ ) și circumferința abdomenului mai mică ( $p < 0,001$ ). Circumferința abdomenului la mame era un predictor independent semnificativ al SM la copiii lor, după ajustare la concentrațiile de trigliceride, colesterol, glucoză sangvină și la vârstă (raportul probabilităților fiind 2,11), ceea ce demonstrează că circumferința abdomenului la mamă poate prezice apariția SM la copilul ei [10].

Fenomenul de agregare a SM în familii și diversa prevalență a lui în diferite grupuri etnice presupune existența predispoziției genetice. Studiul axat pe transmiterea ereditară și pe clusterizare a componentelor SM, efectuate în diferite grupuri etnice din Canada, anii 1980-1990, a inclus 873 de indieni Cree-Ojibwa, 387 de inuiți și 2670 de canadieni de proveniență europeană. Analiza factorială a transformat 10 variabile antropometrice și metabolice în trei factori independenți. A fost constatat faptul că, trei factori, care luați împreună determină 64,3% din variabilitate, pot fi identificați ca fiind: „factorul obezității” (suma ponderilor masei corporale, a taliei, a circumferințelor abdominale și a coapsei și a HDL-colesterolului); „factorul tensiunii arteriale” (suma ponderilor tensiunii arteriale sistolice și celei diastolice și a colesterolului total); și „factorul lipidic/glicemic” (suma ponderilor trigliceridelor, colesterolului total, HDL-colesterolului și glicemiei `a jeun). Datele referitor la concentrațiile bazale ale insulinei au fost prezente numai într-un subgrup, însă analiza lor demonstrează că acestea pot fi considerate într-un grup cu glicemia. Ponderile factorilor generate prin analiza multifactorială erau diverse în diferite grupuri etnice, demonstrând dependența de prezența diabetului și de sex. La indieni s-au atestat cele mai mari ponderi ale tuturor acestor trei factori, iar la inuiți – cele mai inferioare ponderi ale factorului obezității și nu se deosebeau de grupul de proveniență europeană în privința ultimilor doi factori. Prin urmare sindromul metabolic, cu o prevalență substanțială în diferite grupuri etnice, variază prin tipul manifestărilor fenotipice, unele dintre componente ale sindromului fiind mai pronunțate în anumite grupuri [14].

Un instrument important în studierea procesului de transmitere ereditară a diferitelor maladii este studierea familiilor, în mai multe generații, relativ izolate geografic. Studiul sindromului metabolic a fost efectuat în cinci familii sănătoase extinse arabe Omani și a cuprins 1277 de indivizi. Gradul de heritabilitate a devierilor componente ale SM și ale altor manifestări asociate a fost estimat prin metoda decompoziției de varianță, cu utilizarea programului SOLAR. Prevalența generală a sindromului, conform definiției Federației Internaționale de Diabet (IDF), a con-

stituit 23%. S-au constatat următorii indici de heritabilitate, cu o semnificație statistică înaltă: talia (0,68), masa corporală (0,68), IMC (0,68), HDL-colesterolul (0,63), leptina serică (0,55), procentul grăsimii viscerale (0,53), colesterolul total (0,53), insulina bazală în ser (0,51), indexul de rezistență la insulină estimat conform metodei HOMA (0,48), TG în ser (0,43), circumferința abdominală (0,40), TA diastolică (0,38) și glicemia postprandială (0,17). Gradul de heritabilitate a SM, definit conform IDF, a constituit 0,38. Diferențele substanțiale în gradul de heritabilitate a diferitelor determinante ale SM sugerează că unele dintre ele (masa corporală, IMC, concentrațiile HDL-colesterolului) sunt sub influență genetică substanțială, iar altele au componenta genetică mai puțin pronunțată, fiind influențate mai mult de factorii mediului ambiant [2].

Într-o serie de studii a fost evaluată asocierea sindromului metabolic cu istoricul familial de boli cardiovasculare. Studiul Dallongeville et al. (2006), bazat pe un lot de 3441 de indivizi, cu vârstele cuprinse între 35 și 64 de ani, cu aplicarea definiției SM a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel -III* (NCEP/ATP-III), a demonstrat că prevalența SM în acest grup constituie 19,5% și istoricul de boli cardiovasculare la părinți este asociat cu sindromul metabolic la femei (43,0 versus 36,8%,  $p < 0,001$ ), însă nu și la bărbați (36,9 versus 31,8%,  $p = 0,06$ ). Similar, manifestările premature de boli cardiovasculare la părinți au fost asociate cu sindromul metabolic la femei (19,2 versus 11,8%,  $p < 0,0007$ ) și nu la bărbați (11,1 versus 11,1%, ns). La femei cu SM, după ajustare la vârstă și la nivelul educațional, probabilitatea ictusului prematur la părinți a constituit 1,84 ( $p = 0,049$ ). Probabilitățile au constituit 1,76 ( $p = 0,007$ ), pentru infarct de miocard sau ictus prematur la părinți, și 1,67 ( $p = 0,004$ ), pentru infarct de miocard sau ictus prematur sau angor pectoral la părinți. După ajustarea la prezența cardiopatiei ischemice și a altor factori de risc cardiovascular la persoanele examinate, probabilitatea de a avea părinți cu infarct de miocard sau cu ictus prematur (1,75;  $p = 0,016$ ), sau cu infarct de miocard, sau cu ictus, sau cu angor pectoral la părinți (1,79;  $p = 0,003$ ) a rămas statistic semnificativă mai mare la femeile cu SM. Astfel, sindromul metabolic este asociat cu manifestările premature ale bolilor cardiovasculare la părinți, independent de factorii clasici de risc cardiovascular, fapt care sugerează că sindromul metabolic contribuie la agregarea bolilor cardiovasculare cu manifestări premature în familii [5]. Rezultatele acestui studiu au fost confirmate pe un lot de 55 de indivizi cu manifestări premature ale bolilor cardiovasculare, 97 de descendenți ai acestora și 139 de copii de aceeași vârstă din Split, Croația [27].

În studiul *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, care a cuprins 2265 de adulți cu vârstele între 24 și 39 de ani, a fost efectuată evaluarea grosimii complexului intima-media, a complianței arterei carotide și a dilatării arterei brahiale condiționate de fluxul sangvin după 21 de ani de supraveghere. S-a constatat faptul că indivizii, cu un istoric familial pozitiv de boli cardiovasculare, aveau grosimea complexului intima-media mai mare ( $p = 0,03$ ) decât cei cu un istoric familial negativ. Indicii dilatării arterei brahiale și ai complianței arterei carotide nu au prezentat diferențe statistic semnificative

între grupurile comparate (ambele  $p > 0,2$ ), însă diferențele în grosimea complexului intima-media au rămas similare și după ajustare la factorii curenți de risc ( $p = 0,008$ ), și după ajustare la factorii de risc în copilărie, estimate 21 de ani anterior ( $p = 0,002$ ). Autorii au depistat faptul că numărul factorilor metabolici de risc (componente ale SM conform NCEP/ATP-III) corelează mai strâns cu grosimea complexului intima-media la indivizii cu un istoric familial de cardiopatie ischemică versus cei, părinții cărora nu aveau cardiopatie ischemică ( $p = 0,007$ ). Se presupune că grosimea mai mare a complexului intima-media, la descendenții părinților cu cardiopatie ischemică, poate fi explicată, cel puțin parțial, prin susceptibilitatea lor sporită la factorii de risc metabolici [12].

Estimarea transmiterii ereditare a SM, definit conform criteriilor NCEP/ATP-III, și componentelor acestuia în 89 de familii din *Northern Manhattan Family Study*, care au inclus 803 indivizi de origine spaniolă caribeiană, a relevat că transmiterea ereditară a SM în această populație constituie 24% ( $p = 0,009$ ) și variază între 16 și 60% pentru componentele acestui sindrom. Analiza factorială a relevat doi factori independenți: primul factor – lipidele/ glucoza/ obezitatea; al doilea factor – TA. Analiza gradului de heritabilitate a depistat efecte genetice semnificative asupra ambilor: 44% factori – pentru primul factor – lipidele/ glucoza/ obezitatea și 20% – pentru al doilea factor – TA. Rezultatele demonstrează gradele moderat și înalt de heritabilitate atât a SM ca atare, cât și a componentelor lui individuale în grupul etnic studiat, ce confirmă necesitatea cartării genomului în scopul evidențierii *locus*-urilor de susceptibilitate genetică către acest sindrom [16].

Analiza SM într-un lot de 432 de indivizi din 68 familii americane de proveniență japoneză cu aplicarea analizei factoriale a relevat că trei factori compuși, interpretați ca lipide, adipozitatea abdominală/insulina/glucoza/proteina C-reactivă (PC-R) și TA explică 65% din variație. Analiza transmiterii ereditare a relevat efecte semnificative genetice asupra tuturor trei factori: lipide ( $h^2 = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), adipozitatea abdominală/insulina/glucoza/PC-R ( $h^2 = 0,27$ ;  $p = 0,016$ ), și TA ( $h^2 = 0,25$ ;  $p = 0,026$ ). Analiza efectuată demonstrează convingător că factorii complecși individuali, componente ale SM, sunt moșteniți și demonstrează influențele genetice asupra mecanismelor patofiziologice care stau la baza acestui sindrom [1].

Utilizarea analizei factoriale la etapa a 2-a a studiului *Kaiser Permanente Women Twins Study* în Oakland (CA) a permis identificarea a trei factori independenți, care explicau 66% din variația variabilelor componente ale SM la participantele în studiu în perioada 1989-1990. Acești factori au fost interpretați ca: 1) masa corporală/distribuirea grăsimii, 2) insulina/glucoza, și 3) lipidele: TG, HDL-colesterolul, diametrul maxim al particulelor lipoproteidelor cu densitate joasă (LDL). Transmiterea ereditară a fiecărui factor, în aceasta analiză, a fost estimată în baza datelor obținute la: 140 de perechi monozigote, 96 de perechi dizigote de gemeni de sex feminin fără diabet. Evaluarea heritabilității s-a efectuat prin metodologia ANOVA și metodologia probabilității maxime. Pentru factorul masa corporală/distribuirea grăsimii gradul de moștenire ereditară sugerează influența genetică moderată:

0,61 ( $p < 0,001$ ), 0,14 ( $p > 0,05$ ), și 0,71 ( $p < 0,001$ ), respectiv. Factorul insulină/glucoză a fost transmisibil la maxim în sens ereditar: 0,87, 0,92, și 0,57 (toate  $p < 0,001$ ), respectiv. Estimarea moștenirii factorului lipidic a relevat valori moderate și consistente între metodele folosite: 0,25 ( $p < 0,10$ ), 0,32 ( $p < 0,05$ ) și 0,30 ( $p < 0,05$ ), respectiv. Rezultatele obținute în acest studiu sugerează prezența influențelor genetice asupra tuturor trei „factori” și presupun că atât factorii genetici, cât și efectele mediului ambiant sunt implicate în clusterizarea componentelor SM [6].

Estimarea riscului de apariție concomitentă la sibliși și riscul de apariție pe parcursul vieții a SM și a componentelor acestuia în cohortele urmărite prospectiv, oferite de *Genetic Analysis Workshop 13*, cu utilizarea componentelor SM după definiția NCEP/ATP-III, a relevat variabilitatea considerabilă a probabilităților în funcție de perioada de timp în care acestea au fost estimate. Din cele cinci componente supuse analizei, obezitatea și hiperglicemia aveau cele mai mari probabilități în abordarea cros-secțională. Ambele aveau cele mai mari probabilități de apariție pe parcursul vieții. Însă magnitudinea probabilităților de apariție pe parcursul vieții a fost similară magnitudinii probabilităților cros-secționale, ambele fiind mai mici de 2. Astfel, rezultatele analizei nonparametrice a *linkaj*-ului pot numai sugera legătura dintre un marker și posibilitatea apariției diagnosticului de nivel jos al HDL-colesterolului și, respectiv, al SM. Prin urmare, rezultatele studiului arată că probabilitățile de apariție a SM și a componentelor acestuia variază în timp, iar probabilitățile de apariție a lor în timp nu sunt obligatoriu mai mari decât cele stabilite prin abordarea cros-secțională. Magnitudinile probabilităților nu pot prezice cu certitudine probabilitățile pentru o analiză robustă de *linkaj* [4].

Determinarea impactului anamnezei eredocolaterale agravate în privința diabetului de tipul 2 și fenotipului probandului asupra variabilelor antropometrice și metabolice ale rudelor de gradul 1 au fost studiate la 2100 de rude ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 și 388 de indivizi fără un istoric familial de diabet. Tuturor li s-a administrat testul peroral de toleranță la glucoză pentru estimarea secreției de insulină (testul incremental al raportului insulină/glucoză (I/G 30)) și testul sensibilitate la insulină HOMA-IR. O parte au fost supuși testului *euglicemic clamp* ( $n = 75$ ) și testului intravenos de toleranță la glucoză ( $n = 300$ ). Pentru studierea de efect al fenotipului specific al probandului, secreția de insulină și sensibilitatea la insulină au fost comparate între rudele de gradul I ale probanzilor diabetici cu raportul sporit și mic abdomen/coapsă și ale probanzilor, cu un debut precoce și tardiv al diabetului. Indivizii cu anamneză eredocolaterală agravată în privința diabetului zaharat au fost mai rezistenți la insulină, conform indexului HOMA-IR mai mare ( $p = 0,006$ ) și nivelului mai jos de capturare de glucoză stimulată prin insulină ( $p = 0,001$ ), și au avut mai multe trăsături ale SM ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,0002$ ) în comparație cu indivizii din grupul cu anamneză eredocolaterală neagravată în privința diabetului. Secreția de insulină ajustată la rezistența la insulină (indexul de asimilare, *disposition index*, DI), de asemenea, a fost mai jos la cei cu o anamneză familială agravată în privința diabetului

zaharat ( $p = 0,04$ ). Rudele probanzilor diabetici, cu un raport abdomen/coapsă sporit, au avut valorile reduse, de capturare a glucozei mediată prin insulină în comparație cu rudele probanzilor cu un raport abdomen/coapsă mai mic ( $p = 0,04$ ). Rudele pacienților cu instalarea precoce a diabetului (vârsta < 44 de ani) au avut un grad mai înalt de insulinorezistență conform rezultatelor testului HOMA IR ( $p < 0,005$ ) și mai mic indexul de asimilare ( $p < 0,005$ ) decât pacienții cu o vârstă avansată (> 65 de ani) de instalare a diabetului zaharat. Prin urmare, instalarea precoce a diabetului zaharat și obezitatea abdominală au o influență semnificativă asupra fenotipului metabolic la rudele nondiabetice de gradul I [30].

*The Strong Heart Study*, efectuat în anii '90, asupra unei cohorte din 4228 de indieni americani, cu vârstele cuprinse între 45 și 74 de ani, în trei centre Arizona, Oklahoma, și Dakota de Nord și de Sud, a relevat, cu utilizarea analizei factoriale în a evalua clusterizarea și interdependența grupurilor de variabile caracteristice sindromului metabolic, că atât în grupul diabeticilor cât și în grupul nondiabeticilor există trei categorii de factori. La nondiabetici, clusterul din glucoză, IMC și insulină condiționează 35% (la bărbați) și 32% (la femei) din toată variabilitatea parametrilor studiați, iar clusterul din TA sistolică și din TA diastolică era responsabil pentru 25% și 22%, respectiv, la bărbați și la femei. Ambele clusteruri au fost pozitiv asociate cu cardiopatia ischemică, însă nu cu boala arterelor periferice. Componenta care a inclus HDL-colesterolul, TG și glucoza a fost asociată pozitiv cu cardiopatia ischemică, la femeile cu diabet zaharat de tipul 2, și cu boala arterelor periferice, la ambele sexe. Asociația clusterelor factorilor de risc și corelația lor cu cardiopatia ischemică sugerează existența unor chei importante care pot fi folosite în descifrarea interrelațiilor dereglărilor metabolice asociate cu insulinorezistență și diabetul zaharat cu maladiile cardiovasculare [8].

Legătura diabet zaharat și risc sporit de dezvoltare a bolilor cardiovasculare, precum și cu evoluția lor accelerată, se consideră bine stabilită. Datele obținute în *Strong Heart Family Study* (SHFS) au demonstrat un grad sporit de moștenire a factorilor de risc cardiovascular, precum și rolul diabetului zaharat în calitate de predictor important al unui grup de fenotipuri în loturi mari de indieni americani din Arizona, Oklahoma și Dakota. Arhitectura genetică a acestor corelații, rămâne puțin elucidată. Cu scopul de a determina dacă efectele genetice ale factorilor de risc cardiovascular în SHFS diferă la diabetici și la nondiabetici, 950 de indivizi, cu vârstele mai mari de 18 ani din 32 de familii extinse, au fost examinați în perioada cuprinsă între anii 1997 și 1999. S-a înregistrat faptul că factorii genetici, care influențează IMC, distribuția grăsimii în corp, nivelul TG, HDL-colesterolului și raportul abdomen/coapsă sunt expresate diferit la indivizii cu diabet în comparație cu nondiabeticii. Aceasta presupune că în mediul genetic și ambianța creată de diabetul zaharat pot exista determinante genetice diferite ale factorilor de risc cardiovasculari [20].

Analiza realizată în lotul de indieni americani și relevantă în *Strong Heart Study* a demonstrat faptul că diferite variabile caracteristice ale insulinorezistenței se manifestă în clusteruri,

deși informația cu privire la determinarea genetică a acestor clusteruri lipsește. În tentativa de a explora influențele agregării fenotipurilor de insulinorezistență și a evalua contribuția genetică și a mediului ambiant în dezvoltarea acestor factori, a fost utilizată abordarea de analiză a factorilor principali la participanții *Strong Heart Family Study*. Pentru analiza factorilor principali au fost selectate nouă caracteristici: IMC, TA sistolică, TA diastolică, glucoza `a jeun, HDL-colesterolul, logaritmul natural al concentrației plasmatice de insulină, logaritmul natural al concentrației de TG, procentajul grăsimii viscerale și raportul abdomen/coapsă. Analiza a relevat trei clusteruri: glucoza/insulina/obezitatea; TA și dislipidemia. Folosirea abordării de estimare a varianței componentelor și a ajustării la efectele vârstei, sexului și ale medicației administrate, a permis depistarea gradului semnificativ de moștenire ereditară ( $h^2$ ) a factorilor menționați, respectiv:  $h^2 = 0,67$ ,  $h^2 = 0,33$ , și  $h^2 = 0,61$ . Analiza multivariată nu a depistat corelații genetice semnificative între factorii stabiliți. Aceasta susține ipoteza că ereditatea explică o proporție substanțială din variabilitatea factorilor care stau la baza sindromului de insulinorezistență la indienii americani și că acești factori sunt genetic independenți [21].

Clusterizarea între hipertensiune arterială și alte dereglări metabolice legate de sindromul metabolic a fost investigată și confirmată în studii cros-secționale și prospective. Studiul descendenților au demonstrat că caracteristicile SM apărute în clusteruri au componente familiale. Rămâne, însă, incert faptul dacă clusterizarea se manifestă și la sibliși cu nivel diferit de TA, iar susceptibilitatea genetică responsabilă pentru clusterizare în familiile de hipertensivi rămâne nedeterminată. Cu scopul de a rezolva aceste probleme au fost recrutați și studiați sibliși de proveniență japoneză sau chineză, cu valori similare de TA (sibliși concordanți) sau cu valori diferite de TA (sibliși discordanți). Au fost analizate diferențele variabilelor metabolice între sibliși hipertensivi și cei cu valori tensionale joase, cu calcularea gradului de moștenire poligenică a acestor variabile și a sensibilității la insulină. După ajustare la vârstă, sex și IMC, sibliși hipertensivi ( $n = 393$ ) aveau concentrații mai mari de TG ( $p < 0,0001$ ), colesterol al lipoproteidelor cu densitate foarte joasă (VLDL-colesterol) ( $p < 0,0001$ ), insulină a jeun ( $p < 0,05$ ), și rezistența la insulină determinată prin metoda HOMA ( $p < 0,05$ ) decât siblișii cu TA joasă ( $n = 389$ ), însă nu au fost detectate diferențe în concentrațiile glucozei a jeun sau HDL-colesterol. Sibliși hipertensivi, la fel, aveau concentrații plasmatice mai mari de glucoză și de insulină în plasmă după 2 ore de administrare perorală a 75 g de glucoză (respectiv,  $p < 0,001$  și  $p < 0,01$ ). Gradele de ereditabilitate a glicemiei matinale, a insulinemiei matinale și a rezistenței la insulină (estimate prin HOMA-IR) au constituit respectiv 0,58, 0,43 și 0,46; pentru TG, HDL-colesterol și IMC acestea au constituit respectiv 0,60, 0,63 și 0,54. În familiile de hipertensivi sibliși cu gradele extreme de TA au diferențe semnificative în variabile metabolice legate de sindromul metabolic. Caracteristicile de clusterizare și gradul estimat de ereditabilitate al acestor variabile metabolice indică faptul că sindromul metabolic este familial, după natură, și transmis ereditar, cel puțin, în familiile de hipertensivi, de proveniență japoneză și chineză [31].

În studiul factorilor de risc ai aterosclerozei, în familiile cu hiperlipidemie combinată și HTA, au fost analizate datele clinice și biochimice ale 1149 de indivizi, pentru a elabora două scoruri ipotetice multivariate, pentru a estima în ce măsură pacientul este afectat de sindromul metabolic. Scorurile au fost bazate pe modelul structural de colesterol al lipoproteidelor cu densitate joasă (LDL-colesterol), HDL-colesterol, TG, acid uric, creatinină, glucoză, insulină, TA sistolică și raportul abdomen/coapsă. Vârsta, sexul și IMC au fost utilizate pentru ajustarea tuturor variabilelor. În analiza de segregare a 42 de familii, fără utilizarea informației referitoare la genotipare, gradul de heritabilitate și variabilitatea cauzată de mediul ambiant, precum și componentele de covarianță au fost calculate pentru valorile individuale ale scorurilor pentru doi factori latenți. Primul scor demonstrează gradul de heritabilitate egal cu 42%; componenta de ambianță nu avea niciun impact. Acest scor reflectă concentrațiile de HDL, LDL-colesterol și TG. Al doilea scor demonstrează gradul de moștenire egal cu 16%, cu componenta mediului ambiant egală cu 7%. Acesta include insulina, acidul uric și creatinina. Se presupune că ambele scoruri pot servi bază sau punct de reper în clasificarea ulterioară fenotipică a SM, în căutarea cauzelor genetice [13].

A fost demonstrată corelația semnificativă genetică și fenotipică aflată la baza clusterizării caracteristicilor implicate în sindromul de insulinorezistență. Scopul studiului a fost de a identifica regiunile cromozomale care contribuie la manifestarea caracteristicilor legate de insulinorezistență, reprezentate prin factorii compuși derivați din analiza factorială. Datele din *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Family Heart Study* au fost supuse analizei factoriale de probabilitate maximă, care a generat factorul SM, compus din IMC, raportul abdomen/coapsă, grosimea pliului cutanat subscapular, trigliceride, HDL, indexul HOMA, PAI-1 și acidul uric seric. Datele genetice au fost obținute pentru 2467 de indivizi din 387 de familii cu trei generații (402 markeri de la *NHLBI Mammalian Genotyping Service*) și pentru 1082 de indivizi din 256 de *sibship*-uri (243 markeri de la *Utah Molecular Genetics Laboratory*). Analiza de *linkaj* a varianței componentelor după puncte multiple (GENEHUNTER versiunea 2,1) a factorului SM a fost efectuată într-un set combinat de marchere. Cea mai substanțială dovadă pentru *linkaj* a fost depistată în cromozomul 2 cu maximumul de probabilitate de 3,34 la 240 centiMorgane (cM). Gradul sugestiv de *linkaj* a fost observat, la fel, pentru regiunile dislocate în cromozomii 7, 12, 14 și 15. Prin urmare, regiunea genomică a cromozomului 2 poate conține un *locus* pleiotrop, care contribuie la clusterizarea fenotipurilor legate de sindromul metabolic [29].

### Concluzie

Rezultatele lucrărilor studiate vorbesc în favoarea prezenței unei componente genetice puternice în condiționarea sindromului metabolic, confirmat prin faptul heritabilității substanțiale a componentelor sindromului și a sindromului

integral în diferite loturi de studiu. Fenomenul de transmitere ereditară a caracteristicilor complexe, componente ale sindromului metabolic, necorelate între ele, cu un grad înalt de heritabilitate, presupune prezența unui număr relativ limitat de *locus*-uri cu efect pleiotrop asupra manifestărilor sindromului metabolic, iar fenomenul de variabilitate în manifestările acestui sindrom la populațiile de proveniență diferită vorbește în favoarea ipotezei de interacțiune intergenică în realizarea componentelor constituente, caracteristice sindromului în cauză. Totodată, gradul substanțial de concordanță a manifestărilor sindromului metabolic, la indivizii care împărtășesc același mediu ambiant nefiind rude biologice, constatat într-o serie de studii, vorbește în favoarea rolului important al factorului mediului ambiant în declanșarea și în progresarea sindromului metabolic la persoanele predispușe genetic către acest complex de modificări în metabolism.

### Bibliografie

1. Austin M. A., Edwards K. L., McNeely M. J. et al. Heritability of Multivariate Factors of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*, 2004; 53(4): 1166-1169.
2. Bayoumi R., Al-Yahyaee S., Albarwani S. et al. Heritability of Determinants of the Metabolic Syndrome among Healthy Arabs of the Oman Family Study. *Obesity*, 2007; 15(3): 551-556.
3. Butte N. F., Comuzzie A. G., Cole S. A. et al. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr. Res.*, 2005; 58(6): 1243-1248.
4. Chen W., Liu P. H., Ho Y. Y. et al. Sibling recurrence risk ratio analysis of the metabolic syndrome and its components over time. *BMC Genetics*, 2003; 4 (Suppl. 1): S33.
5. Dallongeville J., Grupposo M.-C., Cottel D. et al. Association between the metabolic syndrome and parental history of premature cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2006; 27(6): 722-728.
6. Edwards K. L., Newman B., Mayer E. et al. Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genetic Epidemiology*, 1997; 14(3): 241-253.
7. Foss C. H., Vestbo E., Froland A. et al. Normal blood pressure and preserved diurnal variation in offspring of type 2 diabetic patients characterized by features of the metabolic syndrome: the Fredericia Study. *Diabetes Care*, 2000; 23(3): 283-289.
8. Gray R. S., Fabsitz R. R., Cowan L. D. et al. Risk Factor Clustering in the Insulin Resistance Syndrome: The Strong Heart Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 148(9): 869-878.
9. Gurlek A., Bayraktar M., Kirazli S. Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. *Diabetes Care*, 2000; 23(1): 88-92.
10. Hirschler V., Roque M. I., Calcagno M. L. et al. Maternal Waist Circumference and the Prediction of Children's Metabolic Syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2007; 161(12): 1205-1210.

**Notă! Lista completă a bibliografiei – vezi în redacție.**

**Ghenadie Curocichin, dr., conferențiar**  
*Catedra Medicina de Familie*  
*USMF „Nicolae Testemițanu”*  
*Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară*  
*MD-2004, Chișinău*  
*Str. 31 August 1989, 137A, of. 302*  
*Tel/fax: 205226*  
*E-mail: curoc@usmf.md; curoc@mednet.md*

**Recepționat 22.09.2008**