

The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk

S. Gavriiliuc

Department of Internal Medicine, Discipline Semiology

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: svetlana.gavriiliuc@usmf.md. Manuscript received December 02, 2014; accepted February 02, 2015

Abstract

Background: cardiovascular diseases have a leading place in the morbidity and mortality structure on a global, regional and national level, accounting for about 56% of total mortality in the Republic of Moldova and 26% of premature deaths among people of working age. According to WHO report (2008) regarding noncommunicable diseases profile, the prevalence of obesity in our country is 9.9% in men and 31.0% in women. The National Programme for prevention and control of cardiovascular diseases (2014, the Republic of Moldova) has the fundamental objective to increase population's life expectancy and reduce mortality by 10% until 2020. The impact of cardiovascular disease undermines social and economic development; financial costs for treatment are high and still increasing. The genetic background of cardiovascular risk factors represents 20-60%. Identification of cardiovascular risk factors is crucial because most of them are reversible, therefore, their effects can be reduced. Early identification of underlying polymorphisms may facilitate the initiation of preventive activities. Sources were selected from databases: PUBMED, OMIM and NCBI. Search depth was 10 years. Only works with genomic statistical significance ($p < 10^{-8}$) were included. The strongest associations with obesity have been established for polymorphisms of the following genes: FTO, MC4R, GNPDA2, THEM18 and for dyslipidemia-CETP, APOB, APOE, LPL.

Conclusions: Detailed research of the genetic profile of cardiovascular risk factors in Moldovan people may contribute to proper population stratification in order to develop adjusted approaches for cardiovascular disease prevention and personalized treatment.

Key words: genetic polymorphism, cardiovascular risk factor, anthropometric factors, obesity, lipids.

Contribuția polimorfismelor genetice în condiționarea factorilor antropometrici și lipidici de risc cardiovascular

În Republica Moldova, bolile cardiovasculare (BCV) se plasează pe primul loc printre cauzele de deces al populației, reprezentând circa 56% din mortalitatea totală pe țară, pe parcursul ultimilor 10 ani. Cazurile de deces prin BCV constituie 26% din decesele premature în rândul persoanelor cu vârstă aptă de muncă, acest indicator având o tendință de creștere cu 34%, pe parcursul ultimilor 10 ani. În anul curent a fost aprobat „Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020”, obiectivul general al acestuia fiind majorarea duratei vieții populației și reducerea mortalității cardiovasculare cu zece la sută până în anul 2020 [1].

Factorul de risc reprezintă parametrul care este asociat cu un nivel sporit de incidență a unei boli. Termenul a fost pentru prima dată utilizat de către William B Kannel, fondatorul Studiului Framingham (1961) [2]. La nivel global, în structura mortalității, ponderea factorilor de risc cardiovascular (CV) este următoarea: hipertensiunea arterială (13%), hiperglicemia (6%), sedentarismul (6%), supraponderalitatea și obezitatea (5%). Din decesele cardiovasculare, 61% sunt rezultatul consumului de tutun, hipertensiunii arteriale, indicelui masă-corp majorat (IMC), hipercolesterolemiei, hiperglicemiei, consumului excesiv de alcool, hipodinamiei. Factorii menționați sunt responsabili pentru aproximativ 75% din cazurile de cardiopatie ischemică – principala cauză de deces la nivel mondial [3].

Identificarea factorilor de risc CV are o importanță clinică, deoarece majoritatea sunt reversibili, prin urmare, efectele lor pot fi reduce. Deaceia, este decisivă delimitarea grupului pacienților cu risc cardiovascular sporit la etapa presimptomatică, în scopul intervenției profilactice timpurii.

Factorii de risc CV pot fi divizați în 2 grupe: nemodificabili (vârstă, sex, etnie, istoric familial) și modificabili (tabagism, hipertensiune arterială, hipodinamie, hipercolesterolemie, obezitate, regim alimentar irațional) [4]. Aceștia mai sunt clasificați și ca factori de risc CV convenționali sau tradiționali. În ultimele decenii, au fost descoperiți o serie de factori de risc neconvenționali cum ar fi: indicele gleznă-braț, homocisteină, afecțiuni periodontale, proteină C de sensibilitate înaltă, indicele de grosime intima-media a arterei carotide, scorul de calciu al arterelor coronare [5].

În studiul INTER-HEART, realizat în 52 de țări, se atestă că următorii 9 factori de risc cardiovascular potențial modificabili (tabagism, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, obezitate abdominală, consum redus de fructe și legume, hipodinamie, abuz de alcool și factori psihosociali) sunt responsabili pentru 90% din riscul atribuibil în populație la bărbați și 94% la femei [6].

Există dovezi că factorii de risc enumerați mai sus, se întrunesc frecvent în cluster, în cadrul sindromului metabolic (SM). SM (valori tensionale majorate, dislipidemie, insulinorezistență și obezitate abdominală) are valoare predictibi-

lă în dezvoltarea BCV și DZ tip 2 [7], iar ameliorarea indicilor SM este asociată cu diminuarea gradului de ateroscleroză preclinică [8]. Fiind foarte răspândit, SM se asociază cu un risc înalt de boli cardiovasculare și de diabet zaharat, prezentând o problemă majoră de sănătate publică [9].

Obezitatea reprezintă o condiție complexă cu implicări medicale, sociale, culturale și morale. Conform definiției OMS, obezitatea este un indice de masă corporală majorat ($IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$), iar supraponderabilitatea este $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ [10]. În raportul OMS (2008), care vizează profilul bolilor noncomunicabile în diferite țări, prevalența obezității în Republica Moldova constituie 9,9% pentru bărbați, 31,0% pentru femei, iar supraponderabilitatea 38,4% – bărbați și 60,1% – femei [11]. Studiul STEPS OMS, realizat în Republica Moldova, a relevat că fiecare al șaselea respondent era supraponderal, iar 22,9% – obezi. Proporția femeilor obeze (28,5%) era de 1,6 ori mai mare decât a bărbaților (17,8%). Media IMC înregistrat a fost de $26,6 \text{ kg/m}^2$ [12].

Analiza a 1,46 mln de europoizi adulți (19-84 de ani), anul 2010, a constatat că supraponderabilitatea și obezitatea sunt asociate cu un indice ridicat al mortalității generale [13]. Studiul cu implicarea a 3000 de participanți cu vârstele cuprinse între 15-34 de ani a relevat că obezitatea accelerează progresia aterosclerozei coronariene la adolescenți și la adulți [14]. Reviul sistematic și meta-analiza a 300 000 de adulți din diferite grupuri etnice a evaluat puterea de predicție a raportului circumferinței abdomenului/taliei și al circumferinței abdomenului separat pentru riscul cardiometabolic, ulterior au fost elucidate dovezi robuste în favoarea raportului circumferinței abdomenului/înălțime în comparație cu circumferința abdomenului și IMC pentru ambele sexe, în calitate de factor de risc cardiovascular. În baza rezultatelor studiului, autorii consideră că acest test poate fi utilizat pentru *screening* [15]. Raportul circumferințelor talie/coapsă s-a dovedit a fi discriminativ mai ales în predicția scorului de calcinare a arterelor coronare, în comparație cu IMC sau circumferința abdominală [16]. Unii autori consideră că acest raport are valori diferite de prognozare la femei și bărbați [17]. Cu toate acestea, IMC majorat în copilărie se asociază cu un risc sporit pentru BCV la maturitate, iar corelațiile fiind mai certe la băieți decât la fete [18]. Studiul a 4,828 de subiecți a identificat prediabet sau diabet zaharat de tipul 2 la bărbații cu procentul de grăsime corporală sporit și $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$. Pentru diagnosticarea etapei de prediabet, mai informativă este evaluarea procentului de grăsime corporală, în raport cu IMC și circumferința abdomenului [19]. De asemenea, s-a observat o prevalență mai mare a obezității în rândul participanților afro-americani, comparativ cu cei de origine caucaziană. În pofida prevalenței sporite la afro-americani și povara factorilor de risc CV vădit majorată, se atestă o corelație mai robustă dintre IMC și factorii de risc CV la caucazieni, sugerând o influență mai

puternică a obezității asupra factorilor de risc CV la aceștia [20]. Subiecții sud-asiatici, chinezii și afro-americii manifestă diabet zaharat mai frecvent, la o vârstă mai precoce și la un IMC mai redus, comparativ cu europoizii [21]. Talia, în mod independent, poate constitui un risc pentru BCV [22]. Autorii meta-analizei a 10 studii (2008) au găsit suficiente dovezi statistice în favoarea puterii semnificative de predicție a raportului circumferinței abdomenului/înălțime, în comparație cu IMC pentru detectarea factorilor de risc cardiovascular [23]. În studiul a 37,674 locuitori din SUA, aparent sănătoși, urmăriți timp de 17,4 ani, au fost reflectate dovezi consistente în favoarea puterii semnificative de predicție a IMC elevat pentru cardiopatia ischemică. S-a constatat că riscul pentru cardiopatia ischemică este asociat cu IMC sporit atât în adolescență, cât și la maturitate [24]. Analiza a patru studii prospective de cohortă, cuprinzând 6328 de participanți, care vizau determinarea IMC atât în copilărie, cât și la adulți, cu durata medie de monitorizare de 23 de ani, a constatat că copiii supraponderali sau obezi, care au rămas obezi la vârsta de adult, au prezentat risc crescut de hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroză a arterelor carotide. Riscurile acestor consecințe nefavorabile în rândul copiilor supraponderali sau obezi, care au devenit normoponderali la maturitate, au fost similare cu ale celor din rândul persoanelor care nu erau obeze [25]. Controlul pe termen lung al IMC, începând cu perioada copilăriei poate fi important în vederea reducerii riscului de a dezvolta cardiopatie ischemică [26]. Există dovezi că IMC la adolescenți este asociat în mod independent și coerent cu dezvoltarea cardiopatiei ischemice [27].

Contribuția efectelor genetice și ale mediului înconjurător la apariția și dezvoltarea factorilor de risc cardiovascular rămâne un teren de interes sporit în cadrul investigațiilor științifice. Analiza studiilor de asociere a scanării întregului genom (GWAS) pe gemenii monozigoti reprezintă calea spre descoperirea interacțiunii genă/mediu. Predispunerea ereditară se realizează în cadrul interacțiunii factorilor mediului ambiant cu factorii comportamentali (stil alimentar, sedentarism, tabagism, alcoolism ș. a.). Progresul tehnico-științific în domeniul analizei genomului a permis studierea interacțiunii dintre polimorfismele genetice, factorii de mediu și factorii comportamentali.

Începând cu anul 2006, au fost publicate o serie de studii de tip GWAS, care relevă asocierea dintre polimorfismele genetice cu o gamă de factori de risc cardiovascular. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

În reviuul sistematic și meta-analiza lui Elks C.E., et al. au fost aduse dovezi în favoarea relevanței componente genetice în determinarea IMC. În pofida dovezilor consistente, estimările eritabilității variau foarte mult între studii și motivele pentru aceasta rămân ambigue. În studiile realizate pe gemeni, nivelul de eritabilitate a IMC a variat între 0,47-0,90, fiind, în general, mai mare decât în studiile efectuate în cadrul familiilor (0,24-0,81). Contribuția genetică a IMC variază cu vârsta și manifestă o influență mai mare în timpul copilăriei [40]. În mai puțin de patru ani, au fost identificați

52 de loci genetici, fiecare manifestând o asociere robustă cu caracterele fenotipice legate de obezitate. Deși acuratețea de predicție a obezității este insuficientă și explică doar o fracțiune din variabilitatea totală, unele teste sunt utilizate pentru a estima riscul și durata de viață a indivizilor obezi. În timp ce unii cercetători consideră, că profilarea genomului personal ar putea avea efecte benefice asupra comportamentului, alții nu susțin această ipoteză [41]. Obezitatea abdominală constituie, fără echivoc, un factor de risc puternic pentru BCV. Pentru a identifica variantele genetice comune (polimorfismele), care influențează circumferința abdomenului, Heard-Costa N. L., et al. (2009) au derulat studiul de tip GWAS, organizat în două etape. În total, 3 loci au manifestat o semnificație de ordinul întregului genom. În prima etapă, cu participarea a 31,373 de persoane de origine caucaziană din opt studii de cohortă, s-a confirmat rolul genei FTO și MC4R și s-a depistat un nou locus asociat cu circumferința abdomenului în gena neurexin 3 [NRXN3 (rs 10146997, $p = 6.4 \times 10^{-7}$)]. Asocierea cu NRXN3 a fost confirmată în a doua etapă prin compararea rezultatelor din etapa întâi cu cele de la 38,641 din studiul GIANT ($p = 0,009$ – GIANT, $p = 5,3 \times 10^{-8}$ pentru analiza combinată, $n = 70014$) [37]. Autorii meta-analizei a 14 studii de tip GWAS în rândul populației europene, în perioada critică pentru masa corporală (16-25 de ani) sugerează că locii pentru IMC pot varia în limita efectelor lor pe tot parcursul vieții, subliniind importanța evaluării IMC la diferite vârste [28].

Dislipidemia, în calitate de factor de risc cardiovascular tradițional, a fost confirmată în multiple studii derulate în conformitate cu studiul multipopulațional Framingham. În urma studiilor de tip GWAS, s-au detectat aproximativ 100 de loci asociați cu una sau mai multe manifestări fenotipice lipidice. Scopul studiilor genetice în vederea cercetării lipidelor serice rezează predicția apariției dislipidemiilor și reducerea prevalenței bolilor cardiovasculare [42]. În cadrul meta-analizei a 32 de studii vizând lipidele plasmatice, s-a stabilit că variabilitatea fenotipică condiționată de polimorfismele incluse în studiu a constituit 9,9% pentru HDL-colesterol, 9,5% pentru LDL-colesterol, 10,3% pentru colesterol total și 8,0% pentru trigliceride [43]. În scopul cercetării complexității substratului genetic al bolilor cardiovasculare, a fost examinat un lot de 1,720 de perechi de gemeni, lotul de replicare fiind de 1,261. Au fost genotipate 2,5 milioane de SNP-uri și apreciate fracțiile lipidice serice pentru ambii gemeni. S-a relevat un locus asociat cu diferențe intra-pereche privitor la HDL-colesterol, în gena SRGAP2 (rs 2483058), unde gemenii purtători de alela C sunt mult mai sensibili la factorii de mediu în dezvoltarea dislipidemie (p = $3,98 \times 10^{-8}$) [44].

Analiza de tip GWAS a datelor din Framingham Heart Study a elucidat două regiuni genetice noi cu o semnificație statistică dovedită: LMBRD1 (chr06) și LRIG3 regiunea (chr12) și a detectat efecte epistatice ale polimorfismelor studiate asupra colesterolului total (CT) și nivelul de HDL-colesterol, cu o legătură sugestivă în șapte perechi de secvențe de ADN. Ulterior, s-au confirmat unele regiuni genetice raportate anterior asociate cu CT și HDL-C [45].

Tabelul 1

Polimorfismele asociate cu obezitatea

Genă	Fenotip	Regiune	Polimorfism	Autori	Valoare "p"
FTO	IMC	16q12.2	rs9940128-A	Graff M. [28]	4×10^{-23}
	IMC	16q12.2	rs11075990-G	Berndt S. I. [29]	2×10^{-51}
	IMC	16q12.2	rs7202116-G	Yang J. [30]	2×10^{-12}
	IMC	16q12.2	rs1558902-A	Speliotes E. K. [31]	5×10^{-120}
	IMC	16q12.2	rs8050136-A	Thorleifsson G. [32]	
				-/-	1×10^{-47}
				Willer C. J. [33]	
	IMC	16q12.2	rs6499640-A	Frayling T. M. [34]	4×10^{-13}
	IMC	16q12.2	rs9939609-A	Thorleifsson G. [32]	4×10^{-51}
	IMC	16q12.2	rs9939609-A	-/-	2×10^{-20}
				Scherag A. [35]	
	Masă corporală sporită	16q12.2	rs8050136-A		5×10^{-36}
	Masă corporală sporită	16q12.2	rs6499640-A	Wheeler E. [36]	6×10^{-14}
	Obezitate, debut precoce	16q12.2	rs6499640-A		
Obezitate, debut precoce	16q12.2	rs1558902-A	Heard-Costa N. L. [37]	5×10^{-19}	
Circumferința abdomenului	16q12.2	rs1558902-A	Cotsapas C. [38]		
Obezitate extremă	16q12.2	rs1421085-C		3×10^{-28}	
	16q12.2	rs1558902-?		5×10^{-19}	
	16q12.2	rs9941349-T		6×10^{-12}	
MC4R	IMC	18q21.32	rs723486-T	Graff M. [28]	3×10^{-17}
	IMC	18q21.32	rs8089364-C	Berndt S. I. [29]	4×10^{-21}
	IMC	18q21.32	rs571312-A	Speliotes E. K. [31]	6×10^{-42}
				Willer C. J. [33]	
	IMC	18q21.32	rs17782313-C	Thorleifsson G. [34]	5×10^{-18}
	IMC	18q21.32	rs12970134-A	Loos R. J. [39]	1×10^{-12}
				Thorleifsson G. [34]	
	IMC	18q21.32	rs17782313-C	Wheeler E. [36]	3×10^{-15}
	Masă corporală sporită	18q21.32	rs12970134-A		5×10^{-13}
	Obezitate, debut precoce	18q21.32	rs476828-C	Scherag A. [35]	9×10^{-14}
	Obezitate, debut precoce	18q21.32	rs476828-C		
	Supraponderali	18q21.32	rs17700144-A	Berndt S. I. [29]	6×10^{-11}
	Obezitate gr. I	18q21.32	rs17700144-A	-/-	
	Obezitate gr. II	18q21.32	rs17700144-A	-/-	
	18q21.32	rs10871777-G		2×10^{-27}	
	18q21.32	rs538656-T		2×10^{-36}	
	18q21.32	rs11152213-C		3×10^{-22}	
TMEM18	IMC	2p.25.3	rs12463617-A	Graff M. [28]	3×10^{-17}
	IMC	2p.25.3	rs2903492-A	Berndt S. I. [29]	6×10^{-15}
	IMC	2p.25.3	rs2867125-C	Speliotes E. K. [31]	3×10^{-49}
				Thorleifsson G. [34]	
	IMC	2p.25.3	rs7561317-G	Willer C. J. [33]	4×10^{-17}
				Wheeler E. [36]	
	IMC	2p.25.3	rs6548238-C		1×10^{-18}
	Obezitate, debut precoce	2p.25.3	rs12463617-C	Berndt S. I. [29]	2×10^{-13}
	Supraponderalitate	2p.25.3	rs12463617-C	-/-	
Obezitate gr. I	2p.25.3	rs6711012-C	-/-	6×10^{-35}	
Obezitate gr. II	2p.25.3	rs6711012-C		3×10^{-40}	
	2p.25.3	rs10189761-A		6×10^{-24}	
GNPDA2	IMC	4p12	rs13130484-T	Graff M. [28]	6×10^{-9}
	IMC	4p12	rs10938397-G	Berndt S. I. [29]	2×10^{-13}
	IMC	4p12	rs10938397-G	Speliotes E. K. [31]	4×10^{-31}
				Willer C. J. [33]	
	IMC	4p12	rs10938397-G	Berndt S. I. [29]	3×10^{-16}
	Supraponderalitate	4p12	rs13130484-T	-/-	4×10^{-28}
	Obezitate gr. I	4p12	rs10938397-G	-/-	3×10^{-34}
	Obezitate gr. II	4p12	rs10938397-G		3×10^{-18}

Notă: * au fost incluse doar studiile cu semnificația statistică pe dimensiunea genomului ($p < 10^{-8}$) și primele 5 din listă cu cel mai puternic grad de asociere. "?" – sunt marcate polimorfismele a căror alelă asociată nu a fost cert stabilită.

Tabelul 2

Polimorfismele asociate cu dislipidemia

Genă	Fenotip	Regiune	Polimorfism	Autori	Valoare "p"	
CETP	HDL-colesterol	16q13	rs3764261-A	Willer C. J. [72]	1×10^{-769}	
	HDL-colesterol	16q13	rs4420638-G	-/-	2×10^{-21}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-A	Keller M. [73]	5×10^{-11}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-G	Waterworth D.M. [59] Smith E. N. [74]	1×10^{-32}	
	HDL-colesterol	16q13	rs247616-T	Kathiresan S. [61]	1×10^{-23}	
	HDL-colesterol	16q13	rs173539-T	Kathiresan S. [62] Heid I.M. [65]	4×10^{-75}	
	HDL-colesterol	16q13	rs1800775-C	Willer C. J. [60] -/-	1×10^{-73}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-A	-/-	9×10^{-27}	
	HDL-colesterol	16q13	rs3764261-A		2×10^{-57}	
	HDL-colesterol	16q13	rs1864163-G		7×10^{-39}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-G		3×10^{-31}	
		LDL-colesterol		rs4420638-G	Willer C. J. [72]	3×10^{-43}
		Colesterol total	16q13	rs1532624-?	Igl W. [75]	3×10^{-20}
		Colesterol total		rs3764261-A	Willer C. J. [72]	4×10^{-31}
	Metabolismul lipidelor	16q13	rs1800775-?	Chasman D. I. [76] -/-	8×10^{-78}	
		16q13	rs1532624-?	-/-	1×10^{-66}	
		16q13	rs1532624-?	-/-	3×10^{-55}	
		16q13	rs1800775-?	-/-	1×10^{-53}	
		16q13	rs1800775-?	-/-	5×10^{-87}	
APOE	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Willer C. J. [60]	3×10^{-43}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Willer C. J. [72]	2×10^{-178}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Waterworth D. M. [59] Kathiresan S. [62]	2×10^{-40}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Kathiresan S. [61] Smith E. N. [74]	1×10^{-60}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G		4×10^{-27}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs445925-G		9×10^{-19}	
	Colesterol total	19q13.32	rs4420638-G	Willer C.J. [72]	1×10^{-149}	
	HDL-colesterol		rs4420638-G	Willer C. J. [72]	2×10^{-21}	
APOB	LDL-colesterol	2p24.1	rs515135-A	Waterworth D. M. [59] Kathiresan S. [61]	2×10^{-20}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs515135-T	Kathiresan S. [62]	5×10^{-29}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs693-A		1×10^{-21}	
	Metabolismul lipidelor	2p24.1	rs676210-?	Chasman D. I. [76] -/-	4×10^{-64}	
		2p24.1	rs676210-?	-/-	9×10^{-56}	
		2p24.1	rs6754295-?	-/-	4×10^{-47}	
		2p24.1	rs673548-?	-/-	5×10^{-42}	
		2p24.1	rs506585-?	-/-	3×10^{-31}	
	Trigliceride	2p24.1	rs7557067-G	Kathiresan S. [61]	9×10^{-12}	
LPL	LDL-colesterol	2p24.1	rs562338-G	Willer C. J. [60]	6×10^{-22}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs1367117-A	Willer C. J. [72]	1×10^{-182}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs562338-T	Sandhu M.S. [77]	1×10^{-9}	

	Colesterol total		rs1367117-A	Willer, C.J.[72]	1×10^{-139}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs10503669-A	Willer C. J. [60]	4×10^{-19}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs12678919-G	Kathiresan S. [61] Heid I. M. [65]	2×10^{-34}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs17482753-T		3×10^{-11}
	Trigliceride	8p21.3	rs17482753-T	Keller M. [73]	6×10^{-10}
	Trigliceride	8p21.3	rs12678919-G	Kathiresan S. [61]	2×10^{-41}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs17482753-T	Heid I. M. [65]	3×10^{-11}
	Metabolismul lipidelor	8p21.3	rs 1059611-?	Chasman D. I. [76]	1×10^{-20}
		8p21.3	rs331-?	-/-	1×10^{-17}
		8p21.3	rs1059611-?	-/-	2×10^{-17}
		8p21.3	rs331-?	-/-	1×10^{-14}
		8p21.3	rs331-?	-/-	3×10^{-14}

Notă: * au fost incluse doar studiile cu semnificație statistică pe dimensiunea genomului ($p < 10^{-8}$) și primele 5 din listă cu cel mai puternic grad de asociere;

“?” – astfel sunt marcate polimorfismele a căror alelă asociată nu a fost cert stabilită.

Nivelul seric redus de HDL-C se consideră un factor de risc independent al cardiopatiei ischemice și, începând cu anii '80, este folosit pentru evaluarea riscului cardiovascular [46]. HDL-colesterolul prezintă un interes deosebit datorită efectelor antiaterogene, antiinflamatorii și antritrombotice [47, 48], precum și datorită stimulării sintezei oxidului nitric în endoteliul vascular [49]. Rezultatele meta-analizei a 1455 de pacienți au elucidat, că atât nivelul scontat de LDL-colesterol (factor incontestabil de risc cardiovascular), cât și creșterea concentrației de HDL-colesterol în timpul tratamentului cu statine au fost predictorii independenți pentru progresia aterosclerozei coronariene. În concluzie, dovezile indică că nivelurile scăzute de HDL-C sunt asociate cu un risc cardiovascular (CV) crescut, inclusiv atunci când LDL-colesterolul este redus sub 1,7 mmol/l (70 mg/dl) cu statine. Prin urmare, majorarea nivelului seric de HDL-colesterol reprezintă strategia terapeutică crucială pentru reducerea riscului CV [50]. HDL-C are proprietăți antiaterosclerotice și nivelul plasmatic redus al acestuia este strâns corelat cu riscul pentru cardiopatie ischemică [51]. Riscul sporit al cardiopatiei ischemice prin intermediul nivelului redus de HDL-C există la toate nivelurile de LDL-C [52]. La tineri și copii, s-a stabilit o interrelație inversă dintre HDL-C și ateroscleroza preclinică, precum și calcinatele arterelor coronariene [53-55].

Studiile bazate pe familii și gemeni, confirmă informația privind substratul genetic al variațiilor plasmatice de HDL-colesterol, impactul genetic fiind estimat la 40-60% [56, 57]. În numeroase cercetări epidemiologice a fost dovedit că sexul, vârsta, obezitatea, fumatul, alcoolul, dieta, activitatea fizică influențează nivelurile de HDL-colesterol [58].

Cercetările din ultimii 30 de ani au constatat că substratul genetic al variațiilor de concentrație a HDL-colesterolului este complex. Variația HDL-colesterol poate purta un caracter monogenic, de mediu, însă în cele mai multe cazuri, rezultă din acțiunea mai multor gene (poligenică), a factorilor de mediu, precum și din interacțiunile lor (multifactorială) [59].

Asocieri robuste au fost detectate în: CETP, APOE, APOB, LPL. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

La momentul actual, sunt publicate 13 studii de tip GWAS consacrate HDL-C [60-72]. Kathiresan S, et al. (2008), în urma scanării întregului genom la 19,800 de indivizi, cu replicarea într-un lot de 20,623 indivizi au identificat 30 de loci distincți, asociați cu lipoproteine plasmatice fiecare cu $p < 5 \times 10^{-8}$, inclusiv 11 loci de semnificație genomică identificați în premieră. Cei 11 loci noi definiți includ variante comune asociate cu LDL-colesterol aproape de genele ABCG8, MAFB, HNF1A și TIMD4, cu HDL-colesterol lângă ANGPTL4, FADS1-FADS2-FADS3, HNF4A, LCAT, PLTP și TTC39B, și cu trigliceride aproape AMAC1L2, FADS1-FADS2-FADS3 și PLTP. Aceste rezultate sugerează că efectul cumulativ al mai multor variante comune contribuie la dezvoltarea dislipidemiei poligenice [62].

Waterworth D. M., et al. (2010) au analizat datele a 8 studii de tip GWAS, care au inclus 17,243 participanți de origine europeană, cu replicare la 37,774 europeni și 9,665 indivizi asiatici indieni. Au fost identificați patru loci noi asociați cu lipide circulante. De asemenea, se elucidează că, adițional la acei loci care sunt în mare parte asociați cu LDL-colesterol, locii genetici asociați cu trigliceridele și cu HDL-colesterolul circulant sunt, de asemenea, asociate cu un risc sporit de cardiopatie ischemică. Aceste descoperiri ar putea oferi perspective noi în mecanismele biologice care stau la baza metabolismului lipidic [60].

Analiza datelor scanării întregului genom la peste 100 000 de indivizi de origine europeană pentru detectarea polimorfismelor asociate cu lipidele plasmatice a detectat 95 de loci asociați în mod statistic semnificativ ($p < 5 \times 10^{-8}$), dintre care 59 ating cota de semnificație genomică pentru prima dată. Asocierile noi raportate includ polimorfismele mononucleotide (SNP) în apropierea genelor de reglare a lipidelor (CYP7A1, NPC1L1 și SCARB1), precum și în zeci de loci anterior necunoscuți ca fiind implicați în metabolismul lipoproteinelor. Rezultatele obținute au elucidat mai mulți

loci primar depistați, asociați cu lipide plasmatiche, care sunt de asemenea, asociați cu cardiopatia ischemică. Luate împreună, aceste constatări pot oferi baza pentru dezvoltarea unei bune înțelegeri a substratului biologic al metabolismului lipoproteinelor și a identifica noi oportunități terapeutice pentru prevenirea bolilor cardiovasculare [68].

Spectrul de factori de risc cardiovascular netradiționali, la fel, posedă un substrat genetic și, prin urmare, prezintă interes. Concentrațiile înalte ale proteinei C reactive, fiind asociate cu obezitatea, sunt considerate drept marcheri ai inflamației cronice, totodată fiind factori netradiționali, predictorii ai riscului cardiovascular. Choi J., et al. (2013) au constatat că corelația dintre obezitate și nivelul seric crescut de PCR este mai semnificativă la femei și la participanții euro-poizi [79].

Există puține studii autohtone consacrate geneticii factorilor de risc cardiovascular (Istrati V., Curocichin G., Caproș, N., Manea, D., Barbacar, N.). Prin urmare, studiul aprofundat al profilului genetic al factorilor de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova va contribui la stratificarea populației, în vederea elaborării abordărilor personalizate pentru prevenirea bolilor CV. Demararea studiului pe marginea acestui subiect este importantă deoarece populația Republicii Moldova este insuficient cercetată și descrisă.

Studierea geneticii factorilor de risc la tineri are avantaj din motivul că durata expunerii la influențele comportamentale și ambiționale este mai scurtă, facilitând evidențierea componentei genetice a factorilor de risc. S-a dovedit că factorii de risc cardiovascular indentificați la tineri, pot fi considerați drept indicatori predictorii la vârsta adultă.

Referințe bibliografice

1. Guvernul Republicii Moldova, M.S. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020. 2014 [cited; Available from: <http://www.ms.gov.md/?q=stiri/guvernul-aprobat-programul-national-prevenire-si-control-al-bolilor-cardiovasculare-anii-2014>].
2. Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
3. Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480-6.
4. Cardiovascular disease risk factors. [cited; Available from: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>].
5. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(7):474-482.
6. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438): 937-52.
7. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
8. Koskinen J, et al. Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010;121(3):392-400.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-359.
10. BMI classification. 26/08/2014 [cited; Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html].
11. Republic of Moldova. [cited; Available from: http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf?ua=1].
12. STEPS W. Republic of Moldova STEPS Survey 2013. [cited; Available from: http://www.who.int/chp/steps/Moldova_2013_STEPS_FactSheet.pdf].
13. Berrington de Gonzalez A, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(23):2211-2219.
14. McGill HC, Jr, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation.* 2002;105(23):2712-8.
15. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275-86.
16. See R, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):752-9.
17. Blum A, Blum N. Coronary artery disease: Are men and women created equal? *Gend Med.* 2009;6(3):410-8.
18. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329-37.
19. Gomez-Ambrosi J, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2010;19(7):1439-44.
20. Taylor HA, Jr, et al. Relationships of BMI to cardiovascular risk factors differ by ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(8):1638-45.
21. Chiu M, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1741-8.
22. Paajanen TA, et al. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1802-9.
23. Lee CM, et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646-53.
24. Tirosh A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1315-25.
25. Juonala M, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1876-85.
26. Owen CG, et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life [quest] Evidence from observational studies. *Int J Obes.* 2009;33(8):866-877.
27. Huang R-CC, Beilin LJ. Adolescent BMI is independently associated with the development of coronary heart disease. *Evidence Based Medicine.* 2012;17(1):35-36.
28. Graff M, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet.* 2013;22(17):3597-607.
29. Berndt SI, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013;45(5):501-12.
30. Yang J, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature.* 2012;490(7419):267-72. doi: 10.1038/nature11401. Epub 2012 Sep 16.
31. Speliotes EK, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48.
32. Thorleifsson G, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41(1):18-24. doi: 10.1038/ng.274. Epub 2008 Dec 14.
33. Willer CJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41(1):25-34.
34. Frayling TM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889-94. Epub 2007 Apr 12.
35. Scherag A, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified

- in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet.* 2010;6(4):e1000916. doi: 10.1371/journal.pgen.1000916.
36. Wheeler E, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet.* 2013;45(5):513-7.
 37. Heard-Costa NL, et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539.
 38. Cotsapas C, et al. Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. *Hum Mol Genet.* 2009;18(18):3502-7.
 39. Loos RJ, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40(6):768-75. doi: 10.1038/ng.140. Epub 2008 May 4.
 40. Elks CE, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:29.
 41. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(2):211-26.
 42. Willer CJ, Mohlke KL. Finding genes and variants for lipid levels after genome-wide association analysis. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(2):98-103.
 43. Asselbergs FW, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):823-38.
 44. Surakka I, et al. A genome-wide association study of monozygotic twin-pairs suggests a locus related to variability of serum high-density lipoprotein cholesterol. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(6):691-9.
 45. Ma L, et al. Genome-wide association analysis of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol levels using the Framingham heart study data. *BMC Med Genet.* 2010;11:55.
 46. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *The American Journal of Medicine.* 1977;62(5):707-714.
 47. Navab M, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222-32.
 48. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41.
 49. Barter P, et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):195-211.
 50. Barter P. HDL-C: Role as a risk modifier. *Atherosclerosis Supplements.* 2011;12(3):267-270.
 51. Nikkila E. Studies on the lipid-protein relationship in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest.* 1953;(5 Suppl. 8):9-100.
 52. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Med Sci.* 2011;341(3):173-80.
 53. Magnussen CG, et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):860-9.
 54. Mahoney LT, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):277-84.
 55. Knoflach M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation.* 2003;108(9):1064-9.
 56. Qasim A, Rader DJ. Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8(3):198-205.
 57. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:189-218.
 58. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(7):786-98.
 59. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2032-57.
 60. Waterworth DM, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2264-76.
 61. Willer CJ, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2008;40(2):161-9.
 62. Kathiresan S, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009;41(1):56-65.
 63. Kathiresan S, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40(2):189-97.
 64. Aulchenko YS, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet.* 2009;41(1):47-55.
 65. Sabatti C, et al. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nat Genet.* 2009;41(1):35-46.
 66. Heid IM, et al. Genome-wide association analysis of high-density lipoprotein cholesterol in the population-based KORA study sheds new light on intergenic regions. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008;1(1):10-20.
 67. Ridker PM, et al. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(1):26-33.
 68. Teslovich TM, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707-13.
 69. Hiura Y, et al. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study. *Circ J.* 2009;73(6):1119-26.
 70. Wang K, et al. Pathway-Wide Association Study Implicates Multiple Sterol Transport and Metabolism Genes in HDL Cholesterol Regulation. *Front Genet.* 2011;2:41.
 71. Kim YJ, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43(10):990-5.
 72. Weissglas-Volkov D, et al. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *J Med Genet.* 2013;50(5):298-308.
 73. Willer CJ, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 73 – 2013 noiembrie 45(11):1274-83.
 74. Keller M, et al. THOC5: a novel gene involved in HDL-cholesterol metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(11):3170-6.
 75. Smith EN, et al. Longitudinal genome-wide association of cardiovascular disease risk factors in the Bogalusa heart study. *PLoS Genet.* 2010;6(9):e1001094.
 76. Igl W, et al. Modeling of environmental effects in genome-wide association studies identifies SLC2A2 and HP as novel loci influencing serum cholesterol levels. *PLoS Genet.* 2010;6(1):e1000798.
 77. Chasman DI, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet.* 2009;5(11):e1000730.
 78. Sandhu MS, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008;371(9611):483-91.
 79. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):232-44.

