

IMPLICĂRI GENETICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI DEREGLĂRILE METABOLICE LA COPIII SUPRAPONDERALI/OBEZI

Svetlana Cojocari¹, Nelea Mătrăgună¹, Nicolae Barbacari², Constantin Jucovschi¹

¹Institutul de Cardiologie, Republica Moldova

²Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei, Republica Moldova

REZUMAT

Hipertensiunea arterială esențială constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol important. Se estimează că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi este atribuită factorului genetic. Studiul este argumentat în special la copii, deoarece, cu vârsta, poate fi modificat sub influența factorilor de mediu.

Obiective. Estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor candidate din SRA (ECA, AGTR1) și NOS3 la copiii hipertensivi supraponderali/obezi. Aprecierea relațiilor posibile dintre portajul genotipurilor genelor studiate și riscul de apariție a hipertensiunii arteriale, excesului de greutate și dereglărilor metabolice. Interacțiunea factorilor genetici cu cei modificabili în instalarea acestor patologii.

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

Rezultate. Copiii cu genotipurile ECA DD și AGTR1 CC s-au remarcat, semnificativ statistic, prin valori mai mari ale IMC, CA și TAS. La purtătorii genotipurilor GG și AG al NOS3A/G, de asemenea, s-au înregistrat valori mai înalte, semnificativ statistice, ale TAS față de purtătorii genotipului AA. Totodată, copiii cu genotipul ECA DD s-au deosebit, semnificativ statistic, printr-un nivel seric mai înalt al trigliceridelor ($1,90 \pm 0,122$ mmol/l), insulinei ($27,27 \pm 2,557$ μ U/ml) și diminuat al HDL-C ($1,24 \pm 0,048$ mmol/l). Veridicitate statistică s-a constatat, de asemenea, între vârsta mică de gestație și genotipul DD al ECA și între vârsta mare de gestație și genotipul ID al ECA. Purtătorii genotipului DD al genei ECA și purtătorii CC al genei AGTR 1, cu veridicitate statistică, s-au dovedit de a fi mai frecvent fumători pasivi, consumatori ai produselor mai sărate și mai grase.

Concluzie. Identificarea copiilor supraponderali/obezi purtători ai genotipurilor ECA DD, AGTR CC și NOS GG ar putea facilita detectarea precoce a copiilor cu risc sporit de realizare a hipertensiunii arteriale, dereglărilor metabolice pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament.

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

INTRODUCERE

În ultimul deceniu, se cunosc mai mult de 150 gene candidate, cu efecte pleiotrope, care determină predispoziția genetică față de hipertensiunea arterială (HTA), obezitate, sindrom metabolic (SM) și riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare (1,2). Printre acestea se regăsesc și genele care codifică componentele sistemului renin-angiotensin (SRA) și sintetaza oxidului nitric (NOSe). Unul dintre primele a fost descris polimorfismul genei

enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) localizat pe cromozomul 17 (17q23), determinat de prezența sau absența, Inserția/Deleția (I/D) unui bloc constituit din 287 pb, în intronul 16. ECA transformă angiotensina I din inactivă în forma activă – angiotensina II, principala peptidă efector al SRA (3). Efectele celulare ale angiotensinei II sunt în principal mediate de receptorii de tip 1 al angiotensinei II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA. Stimularea receptorului AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal,

Adresa de corespondență:

Svetlana Cojocari, Institutul de Cardiologie, Republica Moldova
E-mail: svetlanacojocari@rambler.ru

retenție de sodiu și apă, vasoconstricție, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede vasculare și, în consecință, creșterea tensiunii arteriale (3). Polimorfismul genei în cauză (AGTR1) este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A (adenina) și genotipul AA slăbește riscul (4,5). Unii factori, însă, indică la asocierea dintre polimorfismul genei ECA I/D și riscul apariției supraponderabilității/obezității (6). ECA, fiind exprimată în țesutul adipos, poate fi implicată în creșterea și metabolismul adipocitelor. Se consideră că angiotensina II inhibă diferențierea adipocitelor, promovează depunerea ectopică a lipidelor, ceea ce duce la lipotoxicitate (6).

Disfuncția endotelială – o altă verigă în patogenia HTA, intervine prin influența rezistenței vasculare periferice din punct de vedere paracrin (secreția de endotelină, oxid nitric, prostaglandine), alături de reglarea neurogenă (sistemul nervos simpatic) și hormonală (SRA, catecolamine, insulină). Cel mai important dintre substanțele vasodilatatoare este oxidul nitric (NO). El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilație, inhibă agregabilitatea, adezivitatea plachetară și proliferarea miointimală vasculară (7,8). NO se sintetizează constitutiv NO prin conversia L-argininei în L – citrulină, care implică transferul de cinci electroni furnizați de NADPH. La om, NO se este codificată de gena NOS₃, localizată pe cromozomul 7q35-36. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Au fost identificate câteva polimorfisme ale genei NOS₃. O mare atenție a fost axată pe varianta Glu298Asp (8). Totodată, studiile existente deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația, astfel, fiind necesare cercetări suplimentare (4-6,8-14). Acest fapt ne-a determinat în inițierea acestui studiu având ca **obiective**: Estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor candidate din SRA (ECA, AGTR1) și NOS₃ la copiii hipertensivi supraponderali/obezi. Aprecierea relațiilor posibile dintre portajul genotipurilor genelor studiate și riscul de apariție a HTA, excesului de greutate și dereglărilor metabolice. Interacțiunea factorilor genetici cu cei modificabili în instalarea acestor patologii.

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de cercetare a fost constituit din 120 de copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani, n=62

(51,67%) – hipertensivi, n=58 (48,33%) – normotensivi. Copiii cu forme secundare de HTA și obezitate nu au fost incluși în cercetare. Dezacordul de participare în studiu, de asemenea, s-a considerat ca criteriu de excludere. Gradul obezității s-a determinat prin calcularea indicelui masei corporale (IMC). Tensiunea arterială (TA) s-a apreciat prin metoda auscultativă, datele obținute au fost comparate cu harta centilelor (HTA ≥ percentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie. Glicemia bazală, parametrii profilului lipidic (colesterol total – C-T), LDL-C, HDL-C, trigliceride – TR) s-au determinat prin metoda colorimetrie optică. Insulina serică – metoda hemiluminiscentă. HOMA IR s-a calculat după formula: glicemia a jeun x insulina serică/22,5. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Produsele de restricție s-au separat în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu etidiu bromid.

REZULTATE

Relațiile dintre polimorfismul genelor SRA (ECA, AGTR1) și NOS₃ cu valorile tensionale, IMC și CA

Din 120 copii supraponderali/obezi – 41 copii s-au dovedit a fi purtători ai genotipului ECA DD, 15 copii – ai genotipului ECA II și 64 copii – ai genotipului ECA ID. Copiii cu genotipul DD s-au remarcat printr-un IMC mai mare ($32,33 \pm 0,940$), semnificativ statistic ($p < 0,001$), față de copiii cu genotipurile II ($28,43 \pm 0,731$) și ID ($28,11 \pm 0,239$). Diferențe statistic semnificative între genotipurile comparate ($p < 0,001$) s-au constatat și în funcție de CA, fiind înregistrată mai mare la copiii cu genotipul DD ($100,91 \pm 2,247$ cm) față de copiii cu genotipurile ID ($88,55 \pm 1,229$ cm) și II ($85,60 \pm 2,244$ cm). Cele mai înalte valori medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), semnificativ statistice ($p < 0,001$), s-au diagnosticat la copiii cu genotipul DD ($151,83 \pm 3,856$ mmHg) față de copiii cu genotipurile ID ($129,45 \pm 3,50$ mmHg) și II ($120,87 \pm 6,00$ mmHg).

Analiza polimorfismului A/C al genei AGTR-1 în funcție de gradul obezității a relevat că purtătorii genotipului CC (n=35 copii) au avut un IMC mai mare ($31,63 \pm 1,00$) față de purtătorii genotipurilor AC (n = 67 copii – $28,88 \pm 0,409$) și AA (n = 18 copii – $28,27 \pm 0,618$), diferențele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$). Valoarea CA s-a dovedit a fi statistic semnificativ ($p < 0,001$) mai mare la purtătorii genotipului CC ($98,94 \pm 2,448$ cm) față de

purtătorii genotipurilor AC ($84,83 \pm 2,11$ cm) și AA ($84,83 \pm 2,11$ cm). O tendință similară s-a remarcat și pentru valorile TAS, fiind înregistrate valori semnificativ statistic mai înalte ($p < 0,001$) la copiii cu genotipurile CC ($153,00 \pm 4,11$ mmHg) și AC ($130,52 \pm 3,41$ mmHg) vs. genotipul AA ($123,50 \pm 6,11$ mmHg).

Analiza polimorfismului genei NOS3A/G în funcție de IMC (GG- $30,71 \pm 1,178$; AA- $28,26 \pm 0,854$; AG- $29,52 \pm 0,453$) s-a constatat fără veridicitate statistică ($p > 0,05$). O tendință similară ($p > 0,05$) s-a constatat și pentru CA (GG- $94,86 \pm 2,804$ cm; AA- $88,64 \pm 2,737$ cm; AG- $92,38 \pm 1,453$ cm). Valori elevate ale TAS s-au înregistrat la purtătorii genotipurilor GG ($n = 22$ copii – $149,55 \pm 5,659$ mmHg) și AG ($n = 84$ copii – $134,02 \pm 3,146$ mmHg) față de purtătorii genotipului AA ($n = 14$ copii – $126,79 \pm 6,83$ mmHg); aceste diferențe între genotipuri au avut semnificație statistică ($p < 0,05$) (Fig. 1).

Relațiile dintre polimorfismul genelor SRA (ECA, AGTR1) și NOS₃ cu parametrii metabolici și alți factorii de risc

Analiza parametrilor metabolismului lipidic în funcție de polimorfismul ECA I/D a relevat la purtătorii genotipului DD valori medii ale colesterolului total mai mari ($5,19 \pm 0,130$ mmol/l) față de purtătorii genotipurilor II ($5,00 \pm 0,207$ mmol/l) și ID ($4,88 \pm 0,090$ mmol/l). Însă diferențele dintre genotipurile comparate nu au atins gradul de semnificație statistică ($p > 0,05$). Purtătorii genotipului DD au avut valori ale LDL-C mai înalte ($2,83 \pm 0,131$ mmol/l) față de purtătorii genotipurilor II ($2,75 \pm 0,202$ mmol/l) și ID ($2,48 \pm 0,100$ mmol/l), diferențele inergenotipice fiind, de asemenea, statistic neconcludente

($p > 0,05$). Totodată, la purtătorii genotipului DD s-au constatat niveluri serice mai mici de HDL-C ($1,24 \pm 0,048$ mmol/l) vs. purtătorii genotipurilor II ($1,33 \pm 0,086$ mmol/l) și ID ($1,39 \pm 0,035$ mmol/l), diferențele fiind statistic semnificative ($p < 0,05$). De asemenea, la purtătorii genotipului DD nivelul seric al trigliceridelor a fost statistic semnificativ ($p < 0,01$) mai înalt ($1,90 \pm 0,122$ mmol/l) față de purtătorii genotipurilor II ($1,80 \pm 0,157$ mmol/l) și ID ($1,47 \pm 0,068$ mmol/l).

Analizând parametrii metabolismului lipidic în funcție de polimorfismul AGTR1 A/G am constatat că, în general, concentrațiile de colesterol total, deși statistic ne semnificative ($p > 0,05$), au avut o tendință similară de a fi mai mari la copiii cu genotipul CC ($5,21 \pm 0,151$ mmol/l) vs. copiii cu genotipurile AC ($4,92 \pm 0,086$ mmol/l) și AA ($4,86 \pm 0,180$). Analiza nivelurilor serice de HDL-C și LDL-C în funcție de polimorfismul AGTR1 A/C au relevat, de asemenea, diferențe ne semnificativ statistice ($p > 0,05$). Trigliceridele serice s-au constatat mai înalte la copiii cu genotipul CC ($1,82 \pm 0,128$ mmol/l), un nivel borderline s-a înregistrat la copiii cu genotipul AA ($1,73 \pm 0,141$ mmol/l), iar un nivel în limitele normativelor de vârstă – la copiii cu genotipul ID $1,56 \pm 0,076$ mmol/l (după IDF 2007, hipertrigliceridemie $\geq 1,7$ mmol/l). Aceste diferențe intergenotipice, de asemenea, nu au avut veridicitate statistică ($p > 0,05$). O tendință similară ($p > 0,05$) s-a constatat și pentru polimorfismul NOS₃A/G în funcție de concentrațiile de colesterol total, LDL-C și HDL-C. Valori mai înalte ale trigliceridelor sangvine s-au constatat la purtătorii genotipului GG - $1,72 \pm 0,181$ mmol/l față de genotipurile AA- $1,67 \pm 0,178$ mmol/l și AG- $1,64 \pm 0,068$ mmol/l, însă, de asemenea, fără veridicitate statistică ($p > 0,05$) (Fig. 2).

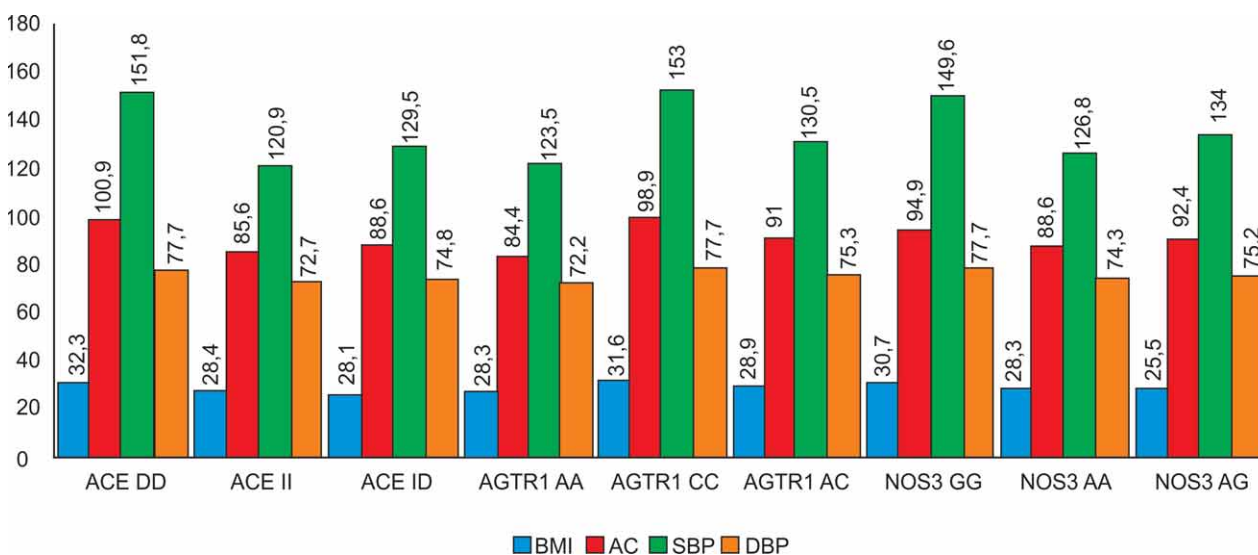


FIGURA 1. Relația dintre polimorfismul genelor studiate cu IMC, CA și valorile tensionale

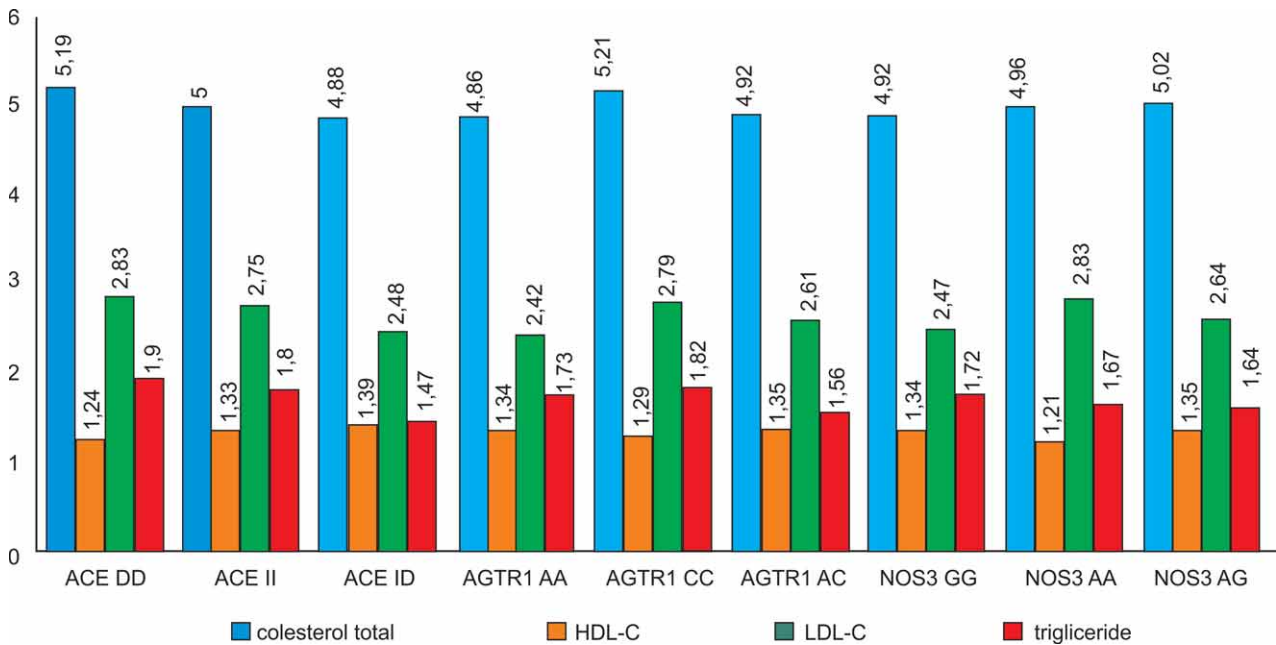


FIGURA 2. Relația dintre polimorfismul genelor studiate și parametrii metabolismului lipidic

În ceea ce privește relația dintre polimorfismul genelor studiate și glicemia bazală – nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice intergenotipice ($p > 0,05$). Însă, purtătorii genotipului ECA DD s-au deosebit semnificativ statistic ($p < 0,01$) printr-un nivel mai înalt al insulinei serice ($27,27 \pm 2,557 \mu\text{U/ml}$) vs. purtătorii genotipurilor ECA II ($18,50 \pm 2,542 \mu\text{U/ml}$) și ECA ID ($18,70 \pm 1,290 \mu\text{U/ml}$). Copiii purtători ai polimorfismului AGTR1 A/C nu s-au deosebit statistic ($p > 0,05$) în funcție de nivelul insulinei serice, deși s-au constatat niveluri mai mari la copiii cu genotipurile CC ($25,94 \pm 2,800 \mu\text{U/ml}$) și AC ($20,27 \pm 1,426 \mu\text{U/ml}$) vs. copiii cu genotipul

AA ($18,15 \pm 2,192 \mu\text{U/ml}$). De asemenea, nu s-au depistat diferențe semnificativ statistice ($p > 0,05$) nici între portajul genotipurilor enzimei NOS₃ și nivelul insulinei serice (GG – $20,67 \pm 2,688 \mu\text{U/ml}$; AA – $21,22 \pm 2,385 \mu\text{U/ml}$; AG – $21,91 \pm 1,533 \mu\text{U/ml}$) (Fig.3).

Analizând relația dintre polimorfismul genelor studiate cu alți factori de risc – s-a constatat o asocierie semnificativ statistică între vârsta mică de gestație (termen < 37 de săptămâni) și genotipul DD și între vârsta mare de gestație (termen > 42 săptămâni) și genotipul ID ($\chi^2 = 13,003$; $p < 0,05$). De asemenea, s-au constatat diferențe semnificativ

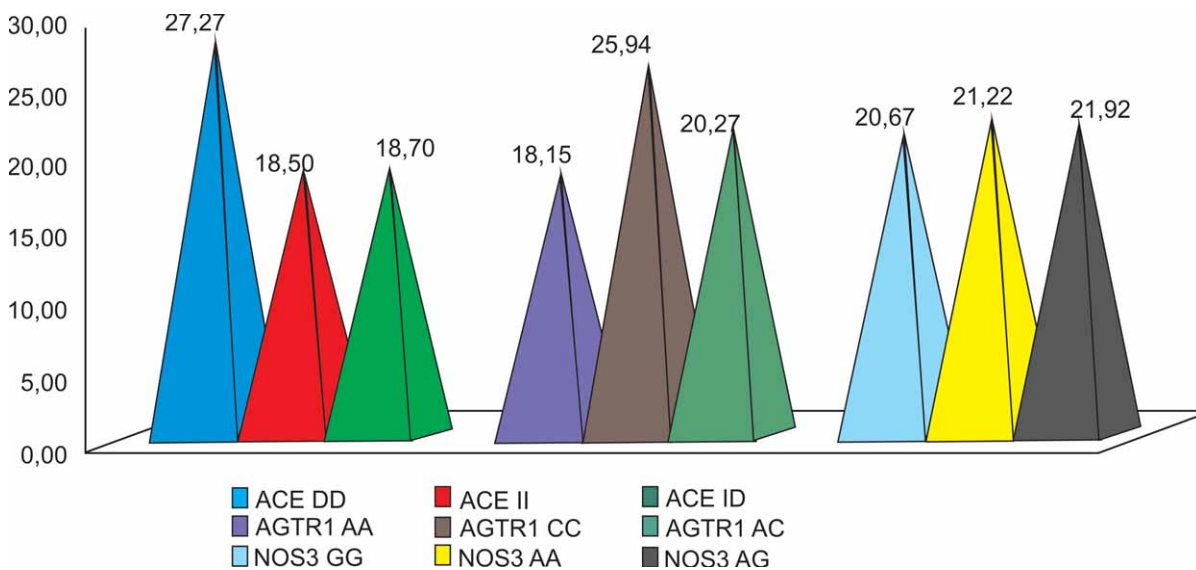


FIGURA 3. Relația dintre polimorfismul genelor studiate și insulina serică

statistice ($\chi^2=8,067$; $p<0,05$) între polimorfismul genei ECA I/D și statutul de fumător pasiv (DD-51,22%, II-26,67%, ID-25%). Totodată, copiii purtători ai genotipului DD s-au dovedit a fi consumatori ai produselor mai sărate (sărat – 39,02%, moderat sărat – 53,66%, puțin sărat – 7,32%) față de copiii cu genotipurile II (sărat – 13,33%, moderat sărat – 80,00%, puțin sărat – 6,67%) și ID (sărat – 10,94%, moderat sărat – 75,00%, puțin sărat – 14,06%) ($\chi^2=13,257$; $p<0,05$). De asemenea, printre purtătorii genotipului DD se consumă mai multe grăsimi animale (DD – 39,02% vs. II – 13,33% și ID – 12,50%) și mai puține grăsimi vegetale (DD – 60,98% vs. II – 86,67%, ID – 87,50%) ($\chi^2=11,061$; $p<0,01$). Diferențe semnificativ statistice intergenotipice în funcție de consumul de grăsimi ($\chi^2=7,208$; $p<0,05$) și produse sărate ($\chi^2=6,373$; $p<0,05$) sau constatate și la purtătorii polimorfismului AGTR 1 A/C. Astfel, 37,14% dintre copiii cu genotipul CC consumă grăsimi animale față de copiii cu genotipul AA (11,11%) și AC (16,42%). Grăsimile vegetale consumă 62,86% copii cu genotipul CC vs. 88,89% – genotipul AA și 83,58% – genotipul AC. Se consumă mai multă sare, printre purtătorii genotipului CC (sărat – 34,29%, moderat sărat – 60,00%, puțin sărat – 5,71%) față de purtătorii genotipului AC (sărat – 16,42%, moderat sărat – 70,15%, puțin sărat – 13,43%) și AA (sărat – 11,11%, moderat sărat – 77,78%, puțin sărat – 11,11%). În ceea ce privește influența stresului cronic, statutului de fumător activ, consumului de băuturi energizante sau alcool – nu s-au constatat diferențe semnificative între genotipurile genelor studiate ($p>0,05$).

DISCUȚII

Sistemul renină angiotensină joacă un rol important în homeostazia tensiunii arteriale și echilibrului hidrosalin, iar polimorfismul genetic al componentelor sale codale poate fi implicat în predispoziția față de HTA, obezitate și dereglări metabolice (1-5). Aceste asocieri au constituit subiectul de cercetare a mai multor studii (4-6,8-14). Totodată, în timp ce unele au raportat genotipul D/D al ECA și genotipul CC al AGTR1 drept un factor de risc independent pentru realizarea acestor patologii, alte cercetări nu au obținut nici o dovadă de asociere. Wu și colegii săi, într-o cercetare, care a inclus 105 copii hipertensivi și 105 normotensivi au constatat următoarele genotipuri în grupul copiilor cu valori majorate ale tensiunii arteriale: DD-30,5%, ID-47,6% și II-21,9%, vs. lotul de control (DD-14,3%, ID-46,7% și II-39,1%). Totodată, frecvența alelei

de tip D a fost semnificativ mai mare în grupul copiilor cu HTA (54,3% vs. 37,6%), însă frecvența alelei de tip I a fost semnificativ mai mică față de grupul de control (45,7% vs. 62,4%) ($p<0,01$) (9). Totodată, este de remarcat faptul că, identificarea factorului genetic de risc cardiovascular are o importanță mai mare la copiii supraponderali/obezi la care prevalența HTA și SM este mult mai înaltă, iar prezența acestuia multiplică considerabil riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare. O meta-analiză a 14 studii ($n=3,371$ obezi, $n=4,490$ control) a constatat o asociere semnificativă între genotipul ECA DD și riscul realizării supraponderabilității/obezității (6). În cercetarea noastră care a inclus 120 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani $n=62$ (51,67%) hipertensivi, $n=58$ (48,33%) – normotensivi, copiii cu genotipul DD al ECA s-au remarcat, semnificativ statistic, prin valori mai mari ale IMC, CA și TAS. Rezultate similare au obținut Joey și colegii săi în cercetarea efectuată ($n=152$ copii) (10). Totodată, într-un alt studiu la care au participat 199 de copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), prevalența HTA la subiecții obezi cu genotipul DD, II și ID a fost similară, nefiind nici o diferență între grupul hipertensiv față de normotensiv în conformitate cu genotipul ECA I/D (11). Kotaska și colegii săi au constatat în studiul efectuat că alela ECA D și genotipul ECA DD au fost variantele genetice cele mai frecvente în grupul pacienților cu dislipidemii (12). În concordanță cu aceste constatări au fost și rezultatele noastre. Noi am obținut la purtătorii genotipului DD valori medii ale colesterolului total, LDL-C mai mari, față de purtătorii genotipului II și ID. Însă, diferențele dintre genotipurile comparate nu au atins gradul de semnificație statistică ($p>0,05$). Totodată, la purtătorii genotipului DD s-au constatat niveluri serice mai mici de HDL-C față de purtătorii genotipurilor II și ID, diferențele fiind statistic semnificative ($p<0,05$). De asemenea, la purtătorii genotipului DD nivelul seric al trigliceridelor a fost statistic semnificativ mai înalt, față de purtătorii genotipului II și ID ($p<0,01$). Cercetând interrelația dintre polimorfismul ECA I/D cu factorii de risc perinatali noi am obținut o asociere semnificativ statistică între vârsta mică de gestație (termen < 37 săptămâni) și genotipul DD și între vârsta mare de gestație (termen > 42 săptămâni) și genotipul ID ($\chi^2=13,003$; $p < 0,05$). Aline și colegii săi, în cercetarea efectuată, care a inclus 167 copii (60 identificați cu greutate mică la naștere și 107 – greutate normală) a constatat activitatea enzimei ECA semnificativ crescută la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor cu greutate normală ($p<0,001$). Copiii cu

greutatea mică la naștere au avut o frecvență mai mare a alelei D și a genotipului DD față de copiii cu greutatea normală ($p=0,036$) (13).

Polimorfismul genei AGTR 1 A1166C, de asemenea, a fost identificat ca un potențial factor de risc genetic pentru HTA, supraponderabilitate/obezitate și SM. Cu toate acestea, la copii există cercetări limitate, iar rezultatele cercetărilor existente deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația. Astfel, un studiu care a inclus 40 adolescenți coreeni hipertensivi a constatat o frecvență a genotipului AA de 87,5%, AC-12,5%, iar genotipul CC nu a fost detectat (4). În cercetarea noastră valorile TAS au fost semnificativ statistic mai înalte ($p<0,001$) la purtătorii genotipului CC ($153,00\pm 4,11$ mmHg) și AC ($130,52\pm 3,41$ mmHg) față de purtătorii genotipului AA ($123,50\pm 6,11$ mmHg). În concordanță cu rezultatele noastre au fost rezultatele unui alt studiu, care a analizat polimorfismul genelor AGTR 1 A/C la 250 de pacienți hipertensivi și 250 sănătoși, găsind o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu HTA ($\chi^2=22,48$, $p=0,0001$). Persoanele cu genotipurile CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ($p=0,0001$) de a dezvolta HTA față de persoanele cu genotipurile AC și AA. Variația intergenotipică semnificativ statistică a TAS fiind găsită mai mare la pacienții cu CC ($169,4\pm 36,3$ mmHg) comparativ cu cea a genotipurilor AA ($143,5\pm 28,1$ mmHg) și AC ($153,9\pm 30,5$ mmHg) ($p=0,0001$) (5).

Polimorfismul unei singure nucleotide identificat în gena NOS₃, se poate asocia, de asemenea, cu risc sporit de realizare a afecțiunilor cardiometabolice, inclusiv HTA și SM (8). Într-un studiu, care a înrolat 175 copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 de copii hipertensivi și obezi, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfisme a sintetazei endoteliale (eNOS) au fost mai frecvente la hipertensivii obezi vizavi de obezii normotensivi sau copiii din grupa de control (14). În cercetarea noastră valori mai înalte ale TAS s-au înregistrat la purtătorii genotipului NOS₃GG ($149,55\pm 5,659$ mmHg) și NOS₃AG ($134,02\pm 3,146$ mmHg) față de purtătorii genotipului NOS₃AA ($126,79\pm 6,83$ mmHg), aceste diferențe între genotipuri având semnificație statistică ($p<0,05$).

CONCLUZII

Portajul genotipurilor ECA DD, AGTR1 CC și NOS₃ GG s-a asociat cu un grad mai avansat de obezitate (în special abdominală), hipertensiune arterială, hiperinsulinemie și dereglări metabolice. Identificarea copiilor supraponderali/obezi purtători ai acestor genotipuri ar putea facilita detectarea precoce a copiilor cu risc sporit de realizare a hipertensiunii arteriale și dereglărilor metabolice pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament.