

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.833-002.2 (043)

GAVRILIUC SVETLANA

**ESTIMAREA IMPACTULUI POLIMORFISMELOR
MONONUCLEOTIDICE ASUPRA FACTORILOR
ANTROPOMETRICI DE RISC CARDIOVASCULAR
ȘI SPECTRULUI LIPIDIC LA TINERI**

321.03 —CARDIOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată la Disciplina medicină internă-semiologie, Departamentul de Medicină Internă al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Istrati Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit

Consultant științific:

Curocichin Ghenadie, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Referenți oficiali:

Caproș Natalia, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Duca Maria, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician al AȘM

Consiliul științific specializat a fost aprobat de către Consiliul de conducere al ANACEC prin decizia nr. 12 din 23.11.2018, în următoarea componență:

Revenco Valeriu, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Stamati Adela, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Grib Livi, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Cemortan Igor, doctor în științe biologice, conferențiar universitar

Vataman Eleonora, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Mătrăgună Nelea, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Bruckner Ion, doctor în științe medicale, profesor universitar (România)

Susținerea tezei va avea loc la **27 februarie 2019, ora 14⁰⁰** în ședința Consiliului științific specializat D 321.03-14 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004) și la pagina web a ANACEC (www.anacip.md).

Autoreferatul a fost expedit la 25 ianuarie 2019.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în științe medicale,

conferențiar universitar

Stamati Adela

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale,

profesor universitar, Om Emerit

Istrati Valeriu

Consultant științific:

doctor habilitat în științe medicale,

conferențiar universitar

Curocichin Ghenadie

Autor:

Gavriliuc Svetlana

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă cauza primordială de deces și dizabilitate la nivel mondial, provocând anual peste 4 mln de decese în Europa. În structura mortalității de cauză cardiovasculară (CV) predomină mortalitatea feminină (54,3%), în raport cu cea masculină (45,7%), deși decesele cardiovasculare în rândul populației <65 ani prevalează la bărbați [1].

În pofida progreselor semnificative în promovarea sănătății cardiovasculare, în Republica Moldova, BCV li se atribuie 59% în structura mortalității generale [2]. Rolul strategiilor de prevenție rămâne incontestabil, iar eliminarea impactului factorilor de risc modificabili ar face posibilă prevenția a cca 80 % din BCV [3]. Resursele limitate și costurile înalte ale managementului maladiilor cardiovasculare au determinat reorientarea spre evidențierea factorilor de risc modificabili și efectuarea măsurilor de profilaxie. În prezent factorii de risc cardiovascular și biomarkerii cardiovasculari sunt discutați pe larg și, respectiv, au fost realizate un șir de studii în încercarea de a-i unifica în clasificări [4].

Identificarea factorilor de risc cardiovascular pentru elaborarea și aplicarea unei strategii terapeutice eficiente este unul din dezideratele actuale ale cercetătorilor în domeniu. Descoperirea a noi marcheri predictivi utili în inițierea intervenției profilactice eficiente va contribui substanțial la reducerea numărului pacienților cardiovasculari nou diagnosticați.

Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare. Având un caracter multifactorial, BCV se produc prin interacțiunea factorilor genetici și non-genetici fiind importantă studierea în ansamblu a interrelației dintre ei. Identificarea determinantelor genetice ale bolilor cardiovasculare specifice poate fi utilă pentru depistarea persoanelor cu risc sporit și ajustarea măsurilor preventive la profilul genetic al individului.

Există mai multe studii populaționale prospective care au publicat asociații robuste dintre substratul genetic al factorilor convenționali de risc și BCV, dintre care mai frecvent sunt menționate genele metabolismului lipidic [5]. Rezultatele acestor studii au dovedit faptul că genele în cauză interacționează cu factorii convenționali de risc cardiovascular, dar anume prezența polimorfismelor genetice de risc determină posibilitatea instalării și evoluției bolii. Influența determinantelor comportamentale, precum și a factorilor de risc cardiovascular, doar în prezența unei predispoziții genetice poate potența dezvoltarea BCV.

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 bazate pe scanarea întregului genom (*GWAS*) pe gemenii monoziгоți reprezintă calea spre descoperirea interacțiunii genă/mediu. Predispunerea ereditară se realizează în cadrul interacțiunii factorilor mediului ambiant cu factorii comportamentali. Actualmente, identificarea genelor care determină variabilitatea individuală a factorilor de risc cardiovascular, esențiale pentru inițierea strategiilor de profilaxie la etapa preclinică, reprezintă un domeniu de interes științific și o problemă stridentă medico-socială. Polimorfismele asociate cu dezvoltarea BCV pot fi interpretate drept marcheri în diagnosticul și în estimarea riscului de a dezvolta un fenotip modificat [6]. Un progres considerabil în

descoperirea genelor implicate în etiopatogeneza BCV s-a produs începând cu anul 2005, când au fost publicate rezultatele obținute în cadrul proiectului secvențierii genomului uman, fiind identificat un număr mare de gene și polimorfisme genetice, în special cele mononucleotidice, care determină apariția și progresul bolilor cardiovasculare [7], în contextul studiilor de asociere *GWAS*.

Studiile și rezultatele menționate au fost confirmate doar pe anumite populații, însă paternul lor genetic diferă considerabil de alte populații nestudiate. Există determinante genetice ale factorilor de risc cardiovascular stabilite în studiile de asociere de tip *GWAS* pe populații europene și asiatice care au proprietăți comune, dar și specifice anumitor populații. De aceea rezultatele obținute necesită validare în populația Republicii Moldova.

Există puține studii autohtone consacrate geneticii factorilor de risc cardiovascular. 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 BCV. Demararea studiului pe marginea acestui subiect este importantă deoarece populația tânără din Republica Moldova este insuficient cercetată și documentată.

SCOPUL: studierea aportului polimorfismelor mononucleotidice la expresia factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici la tineri.

OBIECTIVE:

1. Studiarea factorilor antropometrici de risc cardiovascular: talia, masa corporală, indicele masei corporale, circumferința abdomenului, circumferința coapselor, raportul dintre circumferința abdomenului și talie și raportul dintre circumferința abdomenului și circumferința coapselor la tineri.

2. Determinarea factorilor lipidici de risc cardiovascular: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, nonHDL-colesterol, indicele de aterogenitate a plasmei în lotul studiat.

3. Detectarea polimorfismelor mononucleotidice: rs629301(CELSR2), rs12678919(LPL), rs1532085(LIPC), rs3764261(CETP), rs1042034(APOB), rs4846914(GALNT2), rs2131925(DOCK7), rs7241918(LIPG), rs1260326(GCKR).

4. Estimarea asocierii dintre polimorfismele determinate cu manifestările fenotipice studiate, pentru validarea și evaluarea utilității acestora, în vederea stratificării eficiente a populației tinere din Republica Moldova.

Metodologia cercetării științifice. În studiul de tip transversal, cu caracter analitico-descriptiv, au fost incluși 440 studenți, cu vârstele cuprinse între 17 și 29 ani, înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la USMF “Nicolae Testemițanu”. Studiul realizat este parte componentă a 2 proiecte instituționale: # 11.817.09.21A, anii 2011-2014 „Polimorfismul molecular genetic al factorilor metabolici de risc cardiovascular la persoanele tinere” și # 15.817.04.42A, anii 2015-2018 “Identificarea și validarea Biomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice”. Toți participanții au fost supuși examenului clinic și antropometric în cadrul IMSP Clinica Universitară de AMP a USMF „Nicolae Testemițanu”. Evaluarea profilului lipidic a fost realizată în Laboratorul de Biochimie, USMF “Nicolae Testemițanu”. Toate cercetările molecular-genetice au fost realizate în Laboratorul de Genetică, USMF

“Nicolae Testemițanu”. Identificarea polimorfismelor asociate cu parametrii antropometrici și lipidici s-a făcut aplicând resursa *GWAS* Catalog [8]. Genotiparea a 9 loci ce conțin polimorfismul mononucleotidic s-a efectuat prin tehnica TaqMan. Analiza statistică a rezultatelor cercetării a fost efectuată prin metodele parametrice și non-parametrice. În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerat $p \leq 0,05$.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră, în populația tânără din Republica Moldova, a fost realizat un studiu clinic și molecular-genetic complex. Au fost obținute date originale despre răspândirea obezității și dislipidemieii în lotul tinerilor din Republica Moldova. A fost realizată genotiparea subiecților în baza a 9 polimorfisme mononucleotidice cu estimarea ulterioară a asocierii dintre parametrii cardiovasculari și portajul marcherilor genetici de risc, care confirmă viziunile contemporane cu privire la etiologia multifactorială a bolilor cardiovasculare, condiționate de tandemul dintre factorii genetici și non-genetici.

Problema științifică soluționată în teză constă în validarea și fundamentarea științifică, în baza populației tinere din Republica Moldova, a asocierilor dintre polimorfismele mononucleotidice și factorii antropometrici și lipidici de risc cardiovascular, fapt ce contribuie la optimizarea stratificării riscului, inițierea intervenției profilactice eficiente la etapa presimptomatică și reducerea ponderii obezității și a dislipidemieii în Republica Moldova.

Semnificația teoretică a lucrării constă în testarea utilității polimorfismelor genetice pentru stratificarea populației tinere în contextul riscului cardiovascular. Studiul reprezintă un suport științific semnificativ care reflectă particularitățile clinico-biochimice și genetice ale factorilor de risc cardiovascular și permite elaborarea unui algoritm de diagnostic aplicat persoanelor tinere din grupul de risc sporit. Asocierea dintre parametrii convenționali de risc cardiovascular și portajul polimorfismelor de risc consolidează evidențele care reconfirmă ipoteza determinismului genetic în condiționarea bolilor cardiovasculare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Relevarea utilității parametrilor clinico-biochimici, precum și a marcherilor genetici pentru efectuarea unui *screening* genetic contribuie la optimizarea diagnosticului pentru etapele preclinice datorită identificării indivizilor cu risc cardiovascular sporit, în scopul intervenției profilactice timpurii, astfel contribuind la perfecționarea programelor de estimare a riscului cardiovascular, prin includerea componentei genetice a acestuia.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice au fost implementate în activitatea cotidiană a laboratorului de Genetică și în IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară, USMF “Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele esențiale au fost raportate și discutate la diverse evenimente științifice: Project ”The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD” (Iași, 2014; Odessa, 2015; Chișinău, 2015); 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, 2016); Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională ”Actualități în gastrologie și hepatologie” (Chișinău, 2016); Conferința științifico-practică națională cu participare internațională “Promovarea sănătății – o prioritate a sănătății publice”

(Orhei, 2016); 55th National Congress of Cardiology (Sinaia, 2016), XVIIth Ukrainian National Congress of Cardiology (Kiev, 2016); Conferința Științifică anuală IP USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2016); al 17-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, 2017); al 18-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, 2018); 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors "MedEspera" (Chișinău, 2018).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului de Medicină Internă, Disciplina Medicină internă-semiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova (proces verbal nr.10 din 18.04.2018) și Seminarul Științific de Profil 321.03 Cardiologie și 321.23 Cardiochirurgie (proces verbal nr.1 din 23 mai 2018).

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 11 lucrări științifice (5 naționale, 6 internaționale, 2 fără coautori), inclusiv 5 articole și 6 teze.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 104 pagini de text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din rezumate în limba română, engleză și rusă, lista abrevierilor, introducere și 4 capitole. Compartimentul de bază al tezei se finalizează cu concluzii și recomandări practice, urmate de bibliografie din 171 titluri și 2 anexe. Materialul iconografic include 45 tabele și 39 figuri. Este argumentată actualitatea problemei de cercetare, scopul și obiectivele studiului, metodologia cercetării științifice, rezultatele obținute, cu grad de importanță atât pentru știință, cât și în practica cotidiană, semnificația teoretică, valoarea aplicativă, aprobarea lucrării și rezumatul tezei pe capitole. **Cuvinte cheie:** *factori de risc cardiovascular, obezitate, dislipidemie, profilaxie, polimorfism mononucleotidic, genotip.*

CONȚINUTUL DE FOND AL TEZEI

1. REPERE CONCEPTUALE ȘI VIZIUNI CONTEMPORANE ÎN INTERPRETAREA OBEZITĂȚII ȘI DISLIPIDEMIEI ÎN CALITATE DE FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR

În capitolul 1 s-a efectuat trecerea în revistă a literaturii de specialitate care abordează aspectele problematicii: aspectele ce țin de epidemiologia factorilor de risc cardiovascular, teoriile cunoscute despre etiopatogenia obezității și a dislipidemiei, cu descrierea contemporană a geneticii factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici.

Studierea factorilor de risc la tineri prezintă interes științific, deoarece această vârstă este marcată de o serie de schimbări de ordin biologic și psihosocial și, cu certitudine, se conturează drept perioada crucială de tranziție de la adolescență la maturitate. Tendințele de a adopta un mod de viață nesănătos din cauza stresului psihoemoțional persistent, lipsa timpului liber suficient pentru o alimentație regulată și echilibrată, reducerea timpului dedicat activităților fizice și a duratei somnului de noapte potențiază susceptibilitatea pentru obezitate, urmată de toate consecințele ei morbide.

Elucidarea determinantelor genetice ale bolilor cardiovasculare specifice poate fi utilă pentru depistarea persoanelor cu risc sporit și elaborarea unui program ajustat la profilul genetic individual, cu elaborarea și aplicarea unei strategii terapeutice

eficiente în vederea reducerii riscului. O atenție deosebită s-a acordat publicațiilor recente, argumentând actualitatea și necesitatea practică a studiului realizat.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Estimarea dimensiunii eșantionului necesar pentru studiu

Pentru respectarea cerințelor de reprezentativitate a eșantionului a fost utilizată formula de calcul:

$$n = \frac{Z^2 \times P \times (1 - P)}{c^2}$$

pentru care $Z_{\alpha} = 1,96$ pentru Interval de Încredere 95%, $P = 0,5$, procentul de alegere, exprimat zecimal, folosit pentru dimensiunea eșantionului necesar, și $c = 0,05$ eroarea acceptabilă.

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = [1.96^2 \times 0.5 \times (1-0.5)] : 0.05^2 \approx 384 \text{ subiecți.}$$

Pentru cercetarea prezentă au fost analizate datele participanților intrați în studiul proiectului instituțional.

2.2. Descrierea lotului de studiu

Criterii de includere în studiu:

- tinerii înmatriculați la USMF "N. Testemițanu",
- vârsta 17-29 ani,
- acordul informat explicit al participantului în studiu.

Criterii de excludere din studiu:

- tinerii care nu dețin cetățenia Republicii Moldova înmatriculați la USMF "N. Testemițanu",
- refuzul individului de a participa la studiu,
- gravidele au fost excluse din analiza statistică a parametrilor antropometrici.

În studiul de tip transversal au fost incluși 440 de studenți, aparent sănătoși, înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la USMF "N. Testemițanu". Lotul de studiu s-a caracterizat prin subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 29 ani. Lotul a inclus 302 subiecți de sex feminin (68,64%) și 138 de sex masculin (31,36%). În dependență de proveniență, 295 (67,05%) persoane au fost de proveniență rurală și 145 (32,95 %) de cea urbană. Participarea în studiul a fost voluntară. Pentru atingerea obiectivelor a fost aplicat chestionarul STEPS (WHO)[9]. Chestionarele au fost depersonalizate, iar datele personale nu au fost accesibile pentru autor.

Pentru o abordare complexă, pacienții au fost cercetați conform *design*-ului studiului în prealabil aprobat (fig.2.1). Participanții au fost supuși examenului clinic și antropometric în cadrul IMSP Clinica Universitară de AMP a USMF „Nicolae Testemițanu”. Indicii antropometrici studiați au inclus: talia (T), masa corporală (M), indicele masei corporale (IMC), circumferința abdominală (CA), circumferința coapselor (CC), raportul dintre circumferința abdominală și talie (CA/T), raportul dintre circumferința abdominală și circumferința coapselor (CA/CC). Factorii lipidici de risc cardiovascular determinați: colesterol total (TC), LDL-colesterol (LDLc), HDL-colesterol (HDLc), trigliceride (TG), nonHDL-colesterol (nonHDLc), indicele de aterogenitate a plasmei (IAP). Pentru interpretarea datelor obținute toți participanții au fost grupați potrivit valorilor prag OMS ale parametrilor antropometrici.

Subiecții cu parametrii CA sub valorile prag au fost considerați *non-obezi*, iar cei cu parametrii peste valorile prag – cu *obezitate centrală*.

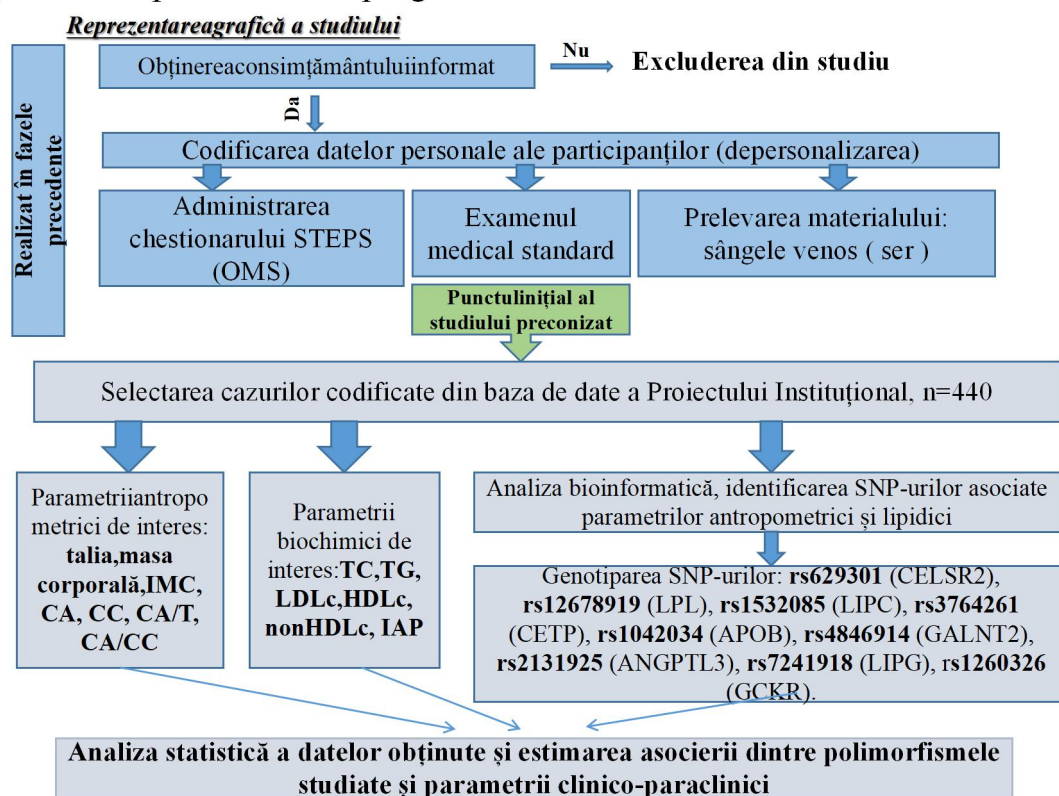


Fig. 2.1. Reprezentarea grafică a studiului.

2.3. Caracteristica materialului biologic. De la fiecare subiect s-a recoltat sânge în 2 eprubete a câte 10 ml, dimineața după minim 12 ore de post alimentar.

2.4. Metode de studiu. Metode biochimice. Spectrul lipidic s-a apreciat în Laboratorul de Biochimie, USMF “Nicolae Testemițanu”. Concentrația trigliceridelor a fost determinată folosind metoda enzimatic-colorimetrică. Nivelurile colesterolului total au fost apreciate prin metoda enzimatică (colesterol-oxidază/peroxidază). Concentrația de HDLc colesterol s-a estimat în serul sanguin prin metoda enzimatic-spectrofotometrică cu precipitare. Toate testele au fost efectuate conform protocoalelor producătorului (ELITech Clinical Systems, Franța). Concentrațiile serice LDLc au fost calculate folosind formula Friedwald (aplicată pentru valorile TG <4,5 mmol/l): $LDLc \text{ (mmol/l)} = TC - HDLc - (TG/2,17)$ [10]. Colesterolul nonHDLc a fost apreciat prin formula: $nonHDLc \text{ (mmol/l)} = TC - HDLc$ [11]. Indicele aterogenic al plasmei s-a estimat folosind formula [12]. Modificările spectrului lipidic s-au apreciat în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și a Protocolului clinic național.

Metode bioinformatic. Pentru identificarea polimorfismelor mononucleotidice de interes s-a utilizat resursa GWAS Catalog [13], cu colecția de studii genomice de asociere GWAS cu pragul valorii $p < 1,0 \times 10^{-5}$ [8]. Bazat pe criteriile stabilite, au fost identificate SNP-urile asociate cu mai multe caractere studiate, care au fost utilizate pentru replicarea rezultatelor studiilor GWAS.

2.5. Investigații molecular-genetice. Extragerea ADN. Tubul de stocare a sângelui integral, păstrate la $-80^{\circ}C$, s-a transferat din congelator la temperatura

camerei pentru decongelare completă. Extracția s-a realizat cu ajutorul setului *GeneJET Genomic DNA* (K0722, Thermo Fisher Scientific). Toate cercetările molecular-genetice au fost realizate în Laboratorul de Genetică, USMF “Nicolae Testemițanu”.

Analiza calității ADN-ului extras. Evaluarea calității extractelor de ADN s-a realizat prin metoda spectrofotometrică la NanoDrop 2000c, cu ajutorul soft-ului NanoDrop Software. Probele cu concentrația ≥ 2 ng/ μ l și cu valoarea purității ADN $A_{260}/A_{280} = (1,7;2,1)$ au fost considerate valabile pentru analiză.

Evidențierea polimorfismelor mononucleotidice s-a efectuat prin tehnica TaqMan. Au fost utilizate seturile TaqMan SNP Genotyping Assay (4351379 sau 4351374, Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) cu descrierea tehnică prezentată mai jos.

Tabelul 2.1. Primeri utilizați pentru genotipare

N/o	Denumirea genei	Codul NCBI SNP	Mutația	Secvența contextuală (sonda) [VIC/FAM]
1	CELSR2	rs629301	rs629301-G	TACAGTTTGGTTGTTGCTGTAATA[G/T] GGTAGCGTTTTGTTGTTGTTGTTTT
2	LPL	rs1267891 9	rs12678919-G	CTCTCCAAAAGTACAAGATGACACC[A/G] TTCTCTGAAGTTCCCATATCCACCT
3	LIPC	rs1532085	rs1532085-A	TTCACAAGTTAGTACTTAACTGACC[A/G] CGTATTGATTCATGACGGTTAATAT
4	CETP	rs3764261	rs3764261-A	GAAGAGTGAATGAGATAGCAGACAA[A/C] CCAGATGCCTACCGACAGGTGAAGG
5	APOB	rs1042034	rs1042034-C	TTTAAAAACATATGGGATATAATCA[C/T] TGAAGATTGTGTTGATCTCATCTTG
6	GALNT2	rs4846914	rs4846914-G	CTGCTGTGCCTTCTGGGACTGCCAA[A/G] AGTTGCCAAGGGGAGTGGGGAGTCC
7	DOCK7	rs2131925	rs2131925-G	CCTTTCTGTGTATAGGTTAGTGAA[G/T] CCCTGAATTTCAATTTAAATACTTG
8.	LIPG	rs7241918	rs7241918-G	GTAAATTTCTAGAAATAGGATTGC[G/T] GGGTTGTATGCTAAGTATATATTA
9	GCKR	rs1260326	rs1260326-T	CACAGCACCGTGGGTCAGACCTTGC[C/T] GGTGAGAGTCCAGCCGTGACAAAGG

Interpretarea rezultatelor genotipării. Datele colectate cu ajutorul soft-ului QuantStudio Real-TimePCR Software (v.1.3., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) se validau în baza datelor tehnice precum *Quality*, care exprimă calitatea semnalului fluorescent determinat de echipament. S-au utilizat criteriile de bază de calitate precum $\geq 95\%$ în condiții de analiză a rezultatelor în baza datelor pre-PCR și post-PCR, pentru determinarea automată a genotipului. Probele validate se încăreau în *soft-ul* TaqMan Genotyper Software (v.1.3.1., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific), analizând parametrul *Call rate*, fiind eliminate probele cu determinare duală sau nedeterminate automat, astfel ca acest parametru să atingă valoarea 100%.

2.6. Metode de prelucrare statistică. Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programelor STATISTICA v.6, Microsoft Excel și mediul de programare R, utilizând aplicațiile 'ggplot2', 'epitool' [14]. Variabilele continue au fost exprimate ca $M \pm DS$ (M – media aritmetică, DS - devierea standard) și pentru compararea între

grupe a variabilelor continue s-au aplicat testele *t*-student și Fisher. S-au calculat diferențele dintre valorile medii și s-a estimat semnificația lor statistică ($p < 0,05$) și intervalul lor de încredere 95%. Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr, iar pentru estimarea diferențelor între grupe s-au folosit testul χ^2 Pearson sau testul exact Fisher, în cazul grupelor cu mai puțin de 5 observații. Metoda Monte Carlo s-a utilizat pentru corecția valorii *p* a criteriului χ^2 Pearson sau pentru calcularea valorii *p* a criteriului Fisher pentru tabelele mai mari de 2x2 (simularea prin 2000 de replicări). Calcularea șanselor (Odds Ratio, OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95% au fost utilizate pentru evaluarea capacității parametrilor de a grupa subiecții în grupele cu valori normale sau anormale. Criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p \leq 0,05$, iar $0,05 < p \leq 0,1$ s-a considerat tendință statistică. S-a făcut determinarea statistică a frecvenței fiecărei din alelele SNP-ului analizat, frecvența observată a genotipurilor, estimarea χ^2 și valorii *Pval* pentru evaluarea Echilibrului Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE). Condițiile de respectare a HWE sunt χ^2 calculat $\leq 3,84$ și valoarea *Pval* $\geq 0,05$. Pentru îmbunătățirea testului χ^2 s-a aplicat corectarea continuității de distribuție după Weir BS, iar calculele s-au efectuat cu ajutor pachetului în limbajul R "HardyWeinberg" [15].

3.PREZENTAREA PARAMETRILOR ANTROPOMETRICI ȘI A PROFILULUI LIPIDIC AL SUBIECȚILOR

Factorii de risc antropometrici sunt studiați în diferite grupuri de vârstă, însă spectrul acestora la tinerii din Republica Moldova este insuficient documentat. În categoria persoanelor tinere rata de adresabilitate la medic este joasă, deoarece ei sunt la etapa când nu prezintă simptome clinice. Urmărirea evoluției acestor factori la tineri ar asigura intervențiile timpurii pentru controlul și managementul eficient prin reducerea efectelor factorilor modificabili de risc cardiovascular. Indicele masei corporale și circumferința abdominală sunt instrumentele unanim acceptate pentru cuantificarea obezității, având valoarea predictorie documentată în contextul bolilor cardiovasculare [16].

3.1 Caracteristica parametrilor antropometrici. Lotul analizat s-a caracterizat prin următoarele valori ale măsurărilor directe: talia $168,43 \pm 8,64$ cm, masa $64,20 \pm 13,98$ kg, circumferința abdominală $80,55 \pm 9,93$ cm și a coapselor - $103,87 \pm 11,9$ cm (Tabelul 3.1). Parametrii antropometrici calculați s-au evidențiat prin astfel de valori ca: $22,5 \pm 3,80$ pentru IMC, $0,78 \pm 0,08$ pentru raportul CA/CC, $0,48 \pm 0,06$ pentru raportul dintre CA și talia.

Tabelul 3.1. Valorile parametrilor antropometrici ale lotului cercetat

Parametrii	Media \pm DS	Minimum	Maximum
Talia	168,43 \pm 8,64	146,00	195,00
Masa	64,20 \pm 13,98	41,00	129,00
CA	80,55 \pm 9,93	56,00	127,00
CC	103,87 \pm 11,9	65,00	196,00
IMC	22,5 \pm 3,80	15,70	42,37
CA/CC	0,78 \pm 0,08	0,40	1,30
CA/T	0,48 \pm 0,06	0,33	0,71

Sexul a influențat toți parametrii, cu excepția circumferinței coapselor, care a fost nesemnificativ mai mare la femei. Ceilalți parametri au avut valori mai mari la bărbații, cu excepția raportului CA/T. Bărbații au avut IMC cu 1,95 unități mai mare decât femeile ($p < 10^{-6}$, CI95%: 1,20-2,69). Subiecți de proveniență rurală au avut valorile mai mari ale parametrilor CA, CC, IMC și CA/T, ultimul fiind semnificativ mai mare cu 0,015 unități ($p = 0,008$, C95%: 0,004-0,026). Persoanele de proveniență urbană au fost semnificativ cu 2,5 cm mai înalte decât cei rurali ($p = 0,004$, CI95%: 0,8-4,2). În studiu au fost identificați 45 de subiecți (10,23%) cu valori IMC sub 18,5 kg/m², care au format grupul IMC1. Cca 69% de persoane au fost normoponderale, fiind incluse în grupul IMC2. Numărul persoanelor supraponderale a fost de 71 (IMC3 = 16,14%). Ceilalți 20 de subiecți au făcut parte din grupa IMC4 fiind persoane cu diferit grad de obezitate (4,55%), prin urmare fiecare al 5-lea subiect fiind supraponderal/obez [17].

În general, și limitele de variație a parametrilor, precum și deviația standard, cresc de la grupa IMC1 spre IMC4, ceea ce permite de a presupune existența combinațiilor particulare dintre masa și talia care determină fenotipuri de risc. Ponderea bărbaților a variat între 13% și 56%, iar a femeilor de la 44% la 87%. Variația cotei de persoane de proveniență rurală a fost între 60% și 75%, iar celor de la oraș - de la 25% la 40%. Coraportul numărului de persoane în funcție de proveniență nu a fost statistic diferită în cohorta studiată ($\chi^2 = 3,50$, $p = 0,330$). Ponderea persoanelor cu raportul CA/CC în limitele stabilite a variat de la 65% la 93%, iar celor obeze s-a mărit odată cu creșterea IMC de la 7% la 35%. Coraportul numărului de persoane nonobeze și cele obeze după parametrul dat a fost statistic diferit în cohorta studiată (testul exact Fisher, $p = 0,003$). Se denotă că coraportul persoanelor după parametrul raportul CA/T este în strânsă asocieră cu grupele formate după IMC (testul exact Fisher, $p = 5,0 \times 10^{-4}$). În grupa persoanelor subponderale nu a fost identificată nici o persoană cu parametrul CA/T modificat. Totodată, doar o singură persoană cu parametrul dat a fost în grupa celor obezi.

Grupul IMC1 a constituit 6 bărbați și 39 femei, toate valorile parametrilor, cu excepția CC și CA/T, fiind mai mari la bărbați. Bărbații au fost mai înalți cu 15,72 cm decât femeile ($p = 10^{-6}$, CI95%: 10,11-21,32). Dar și masa la bărbați a fost cu 11,05 kg mai mare decât la femei ($p < 10^{-6}$, CI95%: 7,58-14,51). Deși ambii acești parametri se aplică la calcularea IMC, indicele nu a demonstrat diferențe semnificative. Raportul circumferințelor abdominală și a coapselor a fost cu 0,05 unități mai mare la bărbați ($p = 0,05$, CI95%: 0,00-0,10).

Femeile normoponderale au avut talia și masa mai mici ca la bărbați cu 12,79 cm și, respectiv, cu 12,12 kg ($p < 10^{-6}$, CI95%: 11,32-14,26; și, respectiv, $p < 10^{-6}$, CI95%: 10,53-13,71). Astfel, și valorile IMC au fost cu 0,91 unități mai mici ($p = 2,2 \times 10^{-5}$, CI95%: 0,50-1,33). Deși parametrii circumferințelor au fost nesemnificativ diferiți, raportul lor a fost cu 0,03 unități semnificativ mai mare la bărbați. Totodată, raportul CA/T a fost cu 0,03 unități mai mic la femei ($p < 10^{-6}$, CI95%: 0,02-0,04).

Femeile supraponderale au prezentat valori semnificativ mai mici pentru talie, masa și CA/CC. La persoanele obeze au fost observate diferențe determinate de sex doar pentru talia, care este mai mare la bărbați cu 16,13 cm ($p = 3,7 \times 10^{-4}$, CI95%:

8,37-23,90), și raportul CA/CC – cu 0,09 unități ($p=0,01$, CI95%: 0,02-0,15). La persoanele supraponderale s-a observat că cei de proveniență rurală au CA/T mai mare cu 0,03 unități ($p=0,014$, CI95%: 0,01-0,05). Aceiași parametri, precum talia și masa, au fost semnificativ diferiți în grupul normoponderalilor. Astfel, persoanele de proveniență urbană au fost cu 2,88 cm mai înalte ($p=0,004$, CI95%: 0,91-4,86) și cu 2,08 kg mai grele ($p=0,044$, CI95%: 0,05-4,11).

Gruparea lotului după valorile circumferinței abdominale a identificat că cca 2/3 (65,68%) de subiecți au fost non-obezi. Cele două grupe de subiecți în baza parametrului CA s-au diferențiat semnificativ după parametrii masa, CC, IMC, CA/CC, CA/T. Subiecții din grupa CA1 au avut circumferința abdominală în mediu cu 13,53 cm mai mică ($p<10^{-6}$, CI95%: 12,03-15,02). Se observă că toți parametrii analizați au fost mai mari la subiecții din grupa CA2, cu excepția taliei, însă nesemnificativ. În grupa persoanelor non-obeze a fost evidențiat efectul semnificativ al sexului asupra tuturor parametrii antropometrici. Ponderea bărbaților a fost de 41% în grupul CA1 și 13% în grupul CA2 ($\chi^2=35,06$, $p=5,0\times 10^{-4}$). Proporția persoanelor de proveniență urbană a scăzut de la 38% de cei non-obezi la 23% de cei obezi ($\chi^2=9,94$, $p=2,5\times 10^{-3}$).

S-a observat că cota persoanelor obeze după parametrul CA/CC crește de la grupul subiecților non-obezi (3%) la cei obezi (21%) ($\chi^2=36,46$, $p=5\times 10^{-4}$). Proporția persoanelor cu parametru CA/T normal față de cea a persoanelor cu valori anormale se modifică esențial ($\chi^2=247,37$, $p=5\times 10^{-4}$). Toate valorile parametrilor antropometrici au fost semnificativ mai mari la subiecții non obezi de sexul feminin. În grupul CA2 se denotă că bărbații au toți parametrii antropometrici, cu excepția CC, semnificativ mai mari. Din punct de vedere al provenienței, parametrul taliei a fost mai mare cu 2,18 cm la persoanele non-obeze de proveniență urbană ($p=0,044$, CI95%: 0,05-4,31). În grupa CA2 persoanele de proveniență rurală au avut o masă mai mică cu 7,36 kg ($p=0,017$, CI95%: 1,36-13,37), iar CA cu 3,43 cm ($p=0,047$, CI95%: 0,04-6,82). Ceilalți parametri, la fel au fost nesemnificativ mai mari la subiecții din oraș.

3.2. Prezentarea parametrilor lipidici. Subiecții lotului studiat au avut în mediu valorile tuturor parametrilor lipidici în limitele normale, conform valorilor prag de interpretare. Conținutul TC a fost $4,33\pm 0,59$ și a variat între 2,87 și 6,89 mmol/l.

Tabelul 3.2. Parametrii lipidici ai subiecților din lotul studiat

Parametrii lipidici	Media \pm DS	Minimum	Maximum
TC	4,33 \pm 0,59	2,87	6,89
HDLc	1,28 \pm 0,24	0,71	2,55
TG	1,45 \pm 0,26	1,04	2,91
nonHDLc	3,02 \pm 0,54	0,12	5,76
LDLc	2,32 \pm 0,52	0,82	5,04
IAP	0,06 \pm 0,11	-0,26	0,49

Nivelul de TG a variat între 1,04 și 2,91 mmol/l, fiind în mediu $1,45\pm 0,26$ mmol/l. Valoarea medie pentru HDLc a fost $1,28\pm 0,24$ mmol/l (de la 0,71 la 2,55 mmol/l), iar pentru LDLc – 2,32 mmol/l (de la 0,82 la 5,04 mmol/l). Componenta nonHDLc a variat de la 0,12 la 5,76 mmol/l, cu valoarea medie a conținutului 3,02

mmol/l. Indicele aterogenic al plasmei a variat între -0,26 și 0,49, valoarea medie fiind $0,06 \pm 0,11$, fiind în limitele valorilor de risc scăzut.

Sexul a determinat diferențe semnificative pentru colesterolul total, HDLc și nonHDLc. Femeile au avut conținutul de TC mai mare cu 0,17 mmol/l ($p=0,006$, CI95%: 0,05-0,29). HDLc a fost mai mare cu 0,08 mmol/l la femei ($p=0,002$, CI95%: 0,03-0,12). Bărbații s-au caracterizat prin conținutul mai înalt cu 0,15 mmol/l de lipidele nonHDLc ($p=0,008$, CI95%: 0,04-0,26). Parametrul IAP a fost cu 0,03 unități mai mare la bărbați decât la femei ($p=0,016$, CI95%: 0,01-0,05), demonstrând la general riscul sporit pentru procesului proaterogen în rândul bărbaților tineri. Tinerii de proveniență rurală au avut valorile mai mari doar a parametrului nonHDLc cu 0,15 mmol/l decât cei din oraș ($p=0,007$, CI95%: 0,04-0,25). Diferențe semnificative ale parametrilor lipidici între subiecți au fost observate doar pentru conținutul de trigliceride între grupele IMC2 și IMC3.

Printre persoanele subponderale, 8,9% dintre subiecți au avut nivel modificat pentru colesterolul total. Cota subiecților normoponderali și supraponderali cu conținut crescut de TC a fost 13,2% și, respectiv, 14,1%. Însă cota acestora printre subiecții obezi fiind de 5%.

Cea mai mare parte de subiecți cu nivel modificat de lipide au fost identificate după nivelul HDLc. Această observație a fost valabilă pentru toate grupele de subiecți, cota minimală fiind printre cei supraponderali (19,7%), iar cea mai mare – cei obezi (40,0%).

Ponderea persoanelor cu conținutul modificat de TG a fost minimală în grupa IMC1 (8,9%), dar maximală la cei obezi (35,0%). Conținutul ridicat de nonHDLc a fost observat la 7,6% de normoponderali, la cca 10,0% la cei supraponderali și obezi, dar la 11,1% la persoanele subponderale. Nivelul crescut de LDLc a fost observat la 8,9% de persoane subponderale, 9,9% - la cele normoponderale, 11,3% - la cele supraponderale, însă doar la 5,0% de cei obezi. S-a observat că ponderea persoanelor cu risc scăzut a procesului aterogenic variază de la persoanele subponderale (77,8%) spre cele cu obezitate (45,0%), iar cota subiecților cu riscul intermediar a variat după cum urmează: 17,8%, respectiv, 45,0%. Cota persoanelor cu risc înalt a fost minimală în grupul IMC1 și cea mai înaltă la cei supraponderali.

În grupul IMC1, femeile au avut valori cu tendință de creștere pentru toți parametrii lipidici, în afară de HDLc și trigliceride, dar diferențe semnificative nu au fost observate. În grupul subiecților normoponderali au fost observate diferențe semnificative pentru colesterolul total și HDLc. Astfel, femeile au avut conținutul colesterolului total cu 0,21 mmol/l mai mare decât bărbații ($p=0,007$, CI95%: 0,06-0,35), iar HDLc cu 0,1 mmol/l ($p=0,002$, CI95%: 0,04-0,17). Valoarea parametrului IAP a fost cu 0,04 unități mai mare la bărbați (CI95%: 0,01-0,07, $p=0,01$). Bărbații supraponderali au avut conținutul de nonHDLc semnificativ mai mic cu 0,37 mmol/l ($p=0,009$, CI95%: 0,10-0,65). Ceilalți parametri au fost mai mari la femei. La subiecții obezi nu au fost identificate diferențe ale parametrilor lipidici dependente de sex, dar s-a observat că valorile au fost mai mari la femei pentru parametrii TC, TG și LDLc. Spre deosebire de celelalte grupe, la care nivelul riscului procesului aterogenic a fost cel scăzut, în grupa IMC4 la femei valoarea medie a acestuia a atins pragul nivelului intermediar.

Proveniența subiecților nu a reprezentat factorul de diferențiere a parametrilor lipidici, în afară de cei normoponderali, la care s-a observat că persoanele din oraș au avut conținutul de nonHDLc mai mare cu 0,15 mmol/l decât la cei de proveniență rurală ($p=0,019$, CI95%: 0,02-0,27).

Deși anterior a fost observată mărirea cotei persoanelor cu risc intermediar și scăderea celor cu risc scăzut, dar nu pe contul măririi cotei celor cu risc înalt, asocierea cu nivelul IMC nu a fost confirmată (testul Fisher exact, $p=0,148$). Probabil, că aceste observații sunt determinate de grupul de vârstă studiat.

Separarea subiecților în funcție de CA a fost asociată doar cu conținutul de nonHDLc, care a fost mai mare cu 0,27 mmol/l la indivizii non-obezi ($p= <10^{-6}$, CI95%: 0,17-0,38). Pe de altă parte la subiecții obezi au fost notate valori mai mari ale celorlalți parametri, însă nesemnificativ.

Conținutul de colesterol total a fost cu 0,18 mmol/l mai mare la femeile non-obeze ($p=0,01$, CI95%: 0,04-0,32), iar conținutul de HDLc – cu 0,09 mmol/l ($p=0,005$, CI95%: 0,03-0,14). Bărbații non-obezi au avut parametrul IAP cu 0,04 unități mai mare decât femeile (CI95%: 0,01-0,07, $p=0,003$). Dar, la persoanele obeze se observă că sexul are influență doar asupra parametrului nonHDLc, care a fost mai mare la bărbați cu 0,42 mmol/l decât la femei ($p= <10^{-6}$, CI95%: 0,19-0,65).

3.3. Asocierea dintre parametrii lipidici și statutul antropometric. Valorile medii ale tuturor parametrilor lipidici, în toate grupurile de subiecți studiați au fost sub valorile prag recomandate. În toate grupele formate, indiferent de parametrul antropometric utilizat, numărul persoanelor cu profil lipidic normal a fost mai mare. Dintre subiecții cu parametrii lipidici nemodificați (234 persoane), 13,3% au fost subponderali, 67,5% - normoponderali, 16,2% - supraponderali și 13% cu obezitate (6 persoane de gradul I și unul de gradul II). Pe de altă parte, 68,4% de persoane nu au avut obezitate după CA. Utilizarea raportului dintre circumferința abdominală și cea a coapselor a demonstrat că 92,7% de persoane au avut parametrul în limitele normale, iar 70% de subiecți cu valorile raportului dintre circumferința abdominală și talie nu au avut valori lipidice anormale. Printre persoanele care aveau cel puțin un parametru lipidic modificat, s-a constatat că numărul de parametri lipidici modificați concomitent a variat de la 1 la 5.

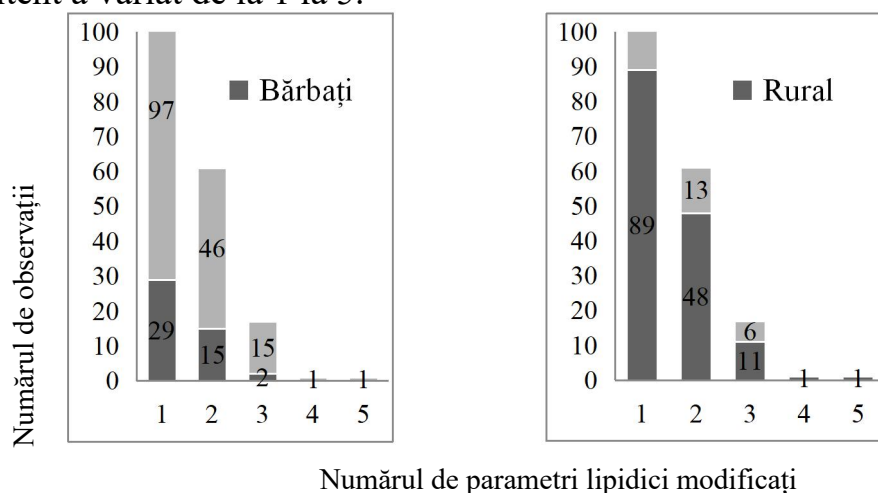


Fig. 3.1. Variația numărului de subiecți de sex diferit ce posedă cel puțin un parametru lipidic modificat.

Repartizarea numărului de persoane după numărul parametrilor lipidici pe care l-au avut a demonstrat o asociere inversă (Figura 3.1). Se observă că persoanele care au avut patru și cinci parametri lipidici modificați sunt de proveniență urbană și sunt de sexul feminin. O persoană din grupul IMC1 a prezentat patru parametri lipidici modificați, conținutul normal de TG și valori normale ale parametrilor antropometrici.

Pentru analiza asocierii dintre parametrii antropometrici și dislipidemiile la subiecții analizați, am comparat grupul format din IMC3 și IMC4 cu CA2. Raportul dintre parametrii antropometrici și profilurile lipidice anormale a fost diferit (Figura 3.2.).

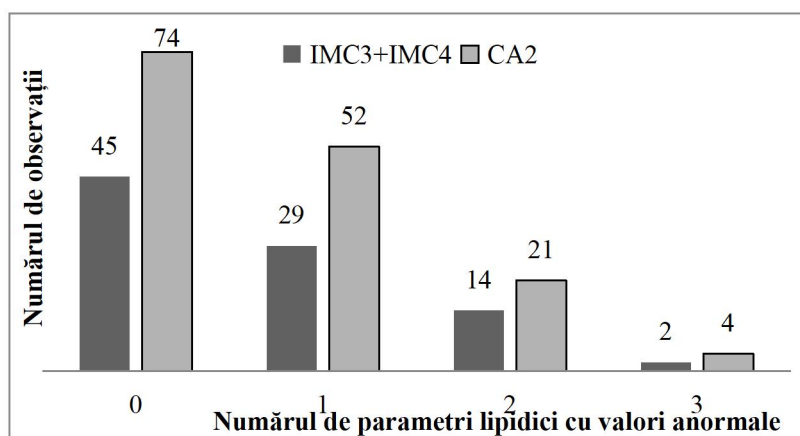


Fig. 3.2. Numărul subiecților identificați prin parametrii antropometrici cu profil lipidic modificat.

Prin urmare, analiza parametrilor studiați a arătat că concentrațiile lipidelor normale s-au observat în 50 % din cazurile de obezitate după IMC și în 49% cazuri la persoanele cu obezitate centrală. Celelalte grupuri au cuprins subiecții cu unul și/sau mai mulți parametri lipidici modificați. Dintre subiecții cu toți parametrii lipidici normali au fost identificate 28 de persoane care aveau parametrii antropometrici CA și IMC anormale.

Grupul CA2 a cuprins mai mulți subiecți cu cel puțin un parametru lipidic modificat decât grupul subiecților cu IMC modificat, fapt ce denotă că CA ar putea identifica mai multe persoane cu profil lipidic modificat. Așa dar, identificarea persoanelor cu mai mult de un parametru lipidic modificat folosind unul dintre parametrii antropometrici poate avea importanță practică.

Deși a fost posibil de a demonstra că în baza circumferinței abdominale se pot identifica mai multe persoane decât în baza IMC în dependență de numărul de parametrii lipidici modificați ($p=0,5 \cdot 10^{-3}$), analiza șanselor a denotat că niciunul dintre acești parametri antropometrici nu au avut capacitate statistic semnificativă de a delimita subiecții normali și cei obezi (OR=1,04; CI95%: 0,62-1,76, $p=0,882$).

Analiza mai detaliată a identificat 92 de subiecți din grupul CA2 și non-obezi după IMC. Aceste observații denotă că grupului CA2 corespund preponderent persoanele normoponderale 91, doar o singură persoană a fost subponderală. Cca 36% de persoane normoponderale au avut un singur parametru lipidic modificat, cca 12% - doi parametri. Două persoane cu mai mult de 3 parametri lipidici modificați au fost depistate cu valori antropometrice anormale, care aparțin grupei CA2, însă o

femeie a fost supraponderală, pe când cealaltă participantă la studiu a fost repartizată în grupul IMC4. Printre cei supraponderali câte 22,5% de subiecți au avut un singur și doi parametri lipidici modificați și o persoană a fost documentată cu trei parametri modificați. Totodată a fost identificată o persoană non-obează după CA din grupul IMC4 de subiecți obezi și având 2 parametri lipidici modificați. O altă persoană cu obezitate abdominală a fost grupată la IMC1 de subiecți subponderali, parametrii lipidici fiind în limitele normei.

Dintre persoanelor obeze în funcție de parametrul CA, 32 au fost considerate obeze după raportul CA/CC și doar 59% având parametrii lipidici modificați. În același timp 121 de subiecți au avut valori anormale după parametrul CA/T, cu valori anormale de lipide fiind 39,7% de subiecți.

Rezultatele cercetării realizate, folosind IMC în calitate de indicator de risc CV, a constatat o pondere alarmantă de subiecți supraponderali/obezi - 91 participanți (20,7%), în populația aparent sănătoasă, prin urmare, la fiecare al cincilea subiect a fost documentat un exces ponderal. Aplicând indicatorul antropometric de risc CA, 151 participanți (34,32%) au fost identificați drept subiecți care manifestă obezitate de tip central.

În studiile similare efectuate în Slovacia, Iordania și Turcia, cu participarea studenților, ponderea supraponderabilității/obezității, în funcție de parametrul IMC a variat de la 17,0% la 47,4% [18]. Proiectul național dedicat factorilor de risc pentru bolile netransmisibile (STEPS), realizat în cadrul populației tinere (18-29 de ani), a relevat o valoare medie IMC de 24,4 kg/m² la bărbați și 23,2 kg/m² pentru femei [19]. În studiul realizat s-au raportat următoarele valori medii ale IMC: 23,8 kg/m² la bărbați și 21,9 kg/m² la femei

Reieșind din datele obținute, grupul CA2 a cuprins mai mulți subiecți cu dislipidemie decât grupul subiecților cu IMC modificat, fapt ce denotă că CA ar putea identifica mai multe persoane cu profil lipidic modificat. Parametrul CA a avut tendința de a manifesta o putere discriminatorie mai robustă între subiecții cu profiluri lipidice normale și anormale. Studiul nu a putut ajunge la o semnificație statistică, datorită numărului mic de subiecți incluși în analiză, ceea ce reprezintă posibilă limitare a cercetării. Acest fenomen este valabil, în special, pentru grupul de persoane cu minim 2 parametri lipidici modificați, care a inclus un număr insuficient de participanți. În subgrupurile de subiecți cu IMC și CA peste valorile prag au fost identificate mai multe femei cu obezitate după CA decât după IMC, în timp ce bărbații au fost grupați într-un număr mai mare în funcție de IMC decât după valorile CA.

Valoarea medie a colesterolului total seric prezentată în studiul STEPS (Republica Moldova) în grupul de vârstă 18-29 ani (612 persoane) a fost de 4,1 mmol/l (4,0 mmol/l la bărbați și 4,2 mmol/l la femei). De asemenea, acest studiu a arătat că nivelul mediu al concentrației HDLc a fost de 1,3 mmol/l pentru populația generală, 1,3 mmol/l la bărbați și 1,4 mmol/l la femei [19]. Aceste date sunt diferite de cele prezentate în studiul actual: valoarea medie a colesterolului total - 4,21 mmol/l la bărbați și 4,38 mmol/l la femei, în timp ce valorile medii ale HDLc au fost 1,23 mmol/l la bărbați și 1,31 mmol/l la femei. Astfel, în ambele studii valorile medii ale acestor parametri au fost mai mici la bărbați decât la femei.

4. PREZENTAREA MOLECULAR-GENETICĂ A SUBIECȚILOR ȘI STUDIUL DE ASOCIERE DINTRE VARIANTELE GENETICE ȘI MANIFESTĂRILE FENOTIPICE

În ultimii ani tot mai multe studii sunt consacrate analizei asocierii dintre polimorfismul genetic și nivelul de expresie a genelor asociate cu manifestarea factorilor de risc asociate cu bolile cardiovasculare. Dificultatea studierii lor este determinată de numărul mare de gene implicate în formarea predispoziției genetice în mod individual, dar și pe cale de interacțiune între ele și cu factorii mediului extern. Locii determinați în urma analizei datelor GWAS au fost evaluați în lotul de 440 de subiecți, fiind estimat echilibrul Hardy-Weinberg. Fiecare dintre locii studiați reprezintă doar unul din mulțimea celor linkați cu fiecare genă menționată. Astfel, ele au fost grupate în dependență de caracterele lipidice cu care sunt asociate.

4.1. Analiza genotipică a locilor asociați cu genele implicate în metabolismul lipidic. *Locii asociați cu conținutul HDLc.* În poziția 49634583 a regiunii 18q21.1 se află rs7241918 asociat cu gena LIPG (lipaza G de tip endotelial). Aici se găsește substituția T > G, frecvența alelei minore variind de la 0,17 la 0,19 [21]. Locusul a fost înalt asociat cu conținutul HDLc (OR = 1,31; [1,11-1,51], $p=3*10^{-49}$). Acest locus a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți TT (327 persoane). Aproximativ o pătrime (24,4%) au fost heterozigoți și doar 5 persoane au fost homozigote după alela minoră, iar locusul s-a aflat în echilibrul populațional ($p_{cor}=0,310$).

În locusul rs1532085, asociat cu gena LIPC (lipaza C de tip hepatic), situat în regiunea 8p21.3, poziția 19986711, a fost identificat polimorfismul tranziția A>G în cadrul intronului. Alela minoră s-a întâlnit cu frecvență variată, între 0,39 și 0,40 [21]. Asocierea maximală a fost demonstrată cu HDLc (OR=1,45, [1,29-1,61], $p=3*10^{-96}$). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți GG (53,3%). Genotipul heterozigot a fost identificat la 171 de subiecți, iar genotipul homozigot AA - la 34 persoane. Echilibrul HW a fost confirmat și pentru locusul dat ($p_{cor}=0,917$).

Locii asociați cu conținutul LDLc. Locusul rs629301, asociat cu CELSR2 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2), din poziția 109275684 din 1p13.3. Polimorfismul reprezintă substituția T cu G în UTR de la capătul 3'. Frecvența variantei G variază în limitele 0,22 - 0,24 [21]. Cea mai înaltă valoare OR=5,65 ([5.24-6.06]) a fost în asociere cu caracterul LDLc ($10^{-170} < p < 6*10^{-131}$). Majoritatea subiecților din lot au fost homozigoți după T (237 persoane). O treime dintre subiecți au fost heterozigoți, iar 21 de persoane – homozigote după G. Locusul la fel a fost în echilibrul Hardy-Weinberg ($p_{cor}=0,903$).

Locii asociați cu conținutul TG. SNP-ul asociat cu GALNT2 (polipeptide N-Acetilgalactosaminiltransferaza 2), rs4846914, se află în poziția 230159944 din 1q42.13. Acest locus prezintă polimorfismul A și G în cadrul intronului, frecvența lui observată variind între 0,39 și 0,41 [21]. Cea mai înaltă valoare OR=2,76 ([2.02-3.5]) a fost observată în asociere cu trigliceridele, cu $4*10^{-41} < p < 4*10^{-8}$. Spre deosebire de locii precedenți, majoritatea persoanelor au fost heterozigote (48,6% din 438

subiecți). Homozigoții după alela A au fost în număr de 165 persoane, iar alela minoră s-a întâlnit la 60 de subiecți. Locusul la fel a fost în echilibrul Hardy-Weinberg ($p_{\text{cor}}=0,510$).

În regiunea 2p23.3, poziția 27508073, se află rs1260326 asociat cu gena GCKR (enzima reglatoare a glucokinazei). Modificarea din C în T determină mutația de tipul missens, frecvența alelei minore fiind de la 0,39 până la 0,45 [21]. OR maximal a fost 8,76 ([7,98-9,54]) în asociere cu TG ($p=6*10^{-133}$). A fost determinat genotipul la 438 persoane, majoritatea fiind heterozigoți CT (50,5%). Homozigoții după alela C au constituit 29,7%, iar cei după alela T – 19,9%. Echilibrul Hardy Weinberg a fost semnificativ în locusul dat ($p_{\text{cor}}=0,916$).

Locii asociați cu conținutul HDLc și TG. Locusul *APOB* (apolipoproteina B) rs1042034 se află în poziția din 2p24.1, asociat cu polimorfismul T>C, care determină modificări de tipul missens, frecvența ultimei variante fiind 0,22. Asocierea polimorfismului rs1042034-C cu HDLc a posedat OR=0,9 ([0,72-1,08]), pe când cu TG – OR=5,99 ([5,11-6,87]), ($p=10^{-30}$) [21]. În lotul testat, a fost posibil de a stabili genotipul la 438 de persoane. Majoritatea indivizilor au avut genotipul TT (250 persoane), heterozigoții au reprezentat cca 36%. Homozigoții după alela asociată cu risc au fost 30 persoane. Lotul se caracterizează prin prezența echilibrului Hardy-Weinberg ($p_{\text{cor}}=0,441$).

Rs3764261 este asociat cu CETP (proteina de transfer al esterilor de colesterol), localizat pe 16q13 în poziția 56959412. În acest locus este prezentă modificarea C în A. Frecvența alelei A variază în limitele 0,31 - 0,45 [21]. Valoarea maximală OR a fost 3,47 ([NR]) a fost în asociere cu HDLc ($p=2*10^{-57}$), dar asocierea cu TG a demonstrat OR=2,88 ([2,14-3,62], $p=10^{-12}$). Au fost genotipate 432 persoane, dintre care jumătate (50%) sunt homozigote CC. Ceilalți au fost purtători ai alelei minore A, dintre care homozigoți au fost 34 persoane. În acest locus a fost determinată prezența echilibrului populațional ($p_{\text{cor}}=0,684$).

În locusul rs12678919, asociat cu gena LPL (lipoproteinlipaza), situat în regiunea 8p21.3, poziția 19986711, a fost identificat polimorfismul tranziția A>G. Alela minoră s-a întâlnit cu frecvență variată, între 0,1 și 0,13 [21]. Asocierea maximală a fost demonstrată cu TG (OR=13,64, [12.37-14.91], $p=2*10^{-115}$), dar a fost demonstrată și asocierea cu HDLc (OR=2,25, [2,01-2,49], $p=10^{-97}$). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți AA (78,4%). A cincea parte (20,5%) au avut genotipul heterozigot, iar genotipul homozigot patogenic a fost identificat la 5 subiecți. A fost constatată prezența echilibrului HW ($p_{\text{cor}}=0,941$).

Locii asociați cu conținutul de colesterol total, LDLc și TG. Un alt polimorfism studiat în cadrul unuia din introni, este rs2131925 asociat cu gena DOCK7 (dedicator al citokinezei 7). Acesta are locusul în poziția 62560271 din 1p31.3 prezentând modificarea T>G, ultima fiind determinată cu frecvența 0,32 și 0,34 [21]. A fost determinată asocierea cu LDLc cu OR=1,59 ([1.22-1.96], $p=3*10^{-18}$), cu colesterolul total, având OR=2,6 ([2.21-2.99], $p=5*10^{-41}$) și cu TG, OR=4,94 ([4.16-5.72], $p=9*10^{-43}$). Dintre 438 de subiecți, majoritatea persoanelor (peste 53%), au avut genotipul homozigot după alela T. Heterozigoții au constituit 39%, iar homozigoți după alela G au fost doar 34 persoane. Locusul se află în echilibrul Hardy-Weinberg ($p_{\text{cor}}=0,866$).

În general, toți loci au prezentat echilibrul statistic Hardy Weinberg, fapt ce denotă că numărul de subiecți testați este reprezentativ pentru stabilirea polimorfismelor de interes în cadrul populației Moldovei.

4.2. Analiza frecvențelor alelice și genotipice. Sinteza rezultatelor genotipării a permis să stabilim frecvențele alelice și ale genotipurilor locilor studiați. Totodată, au fost recalulate valorile parametrilor χ^2 și p în populația analizată (Tabelul 4.1)

Tabelul 4.1. Frecvențele alelice ale SNP în populația testată (%)

SNP	Frecvența alelelor		Frecvența genotipurilor			estimate		Corectate	
						χ^2	P-Value	χ^2	P-Value
LIPG rs7241918	G: 13,4	T: 86,7	GG: 1,1	GT: 24,5	TT: 74,4	1,513	0,219	1,030	0,310
LIPC rs1532085	A: 27,1	G: 72,9	AA: 7,6	AG: 39,0	GG: 53,5	0,072	0,788	0,011	0,917
CELSR2 rs629301	G: 21,8	T: 78,2	GG: 4,9	GT: 33,9	TT: 61,2	0,028	0,867	0,015	0,903
GALNT2 rs4846914	A: 62,3	G: 37,7	AA: 37,9	AG: 48,7	GG: 13,4	0,569	0,451	0,434	0,510
GCKR rs1260326	C: 54,5	T: 45,5	CC: 29,5	CT: 50,1	TT: 20,4	0,050	0,823	0,011	0,916
APOB rs1042034	C: 25,1	T: 74,9	CC: 7,1	CT: 35,9	TT: 56,9	0,887	0,346	0,595	0,441
CETP rs3764261	A: 29,0	C: 71,0	AA: 7,9	AC: 42,2	CC: 49,9	0,275	0,600	0,165	0,684
LPL rs12678919	A: 88,8	G: 11,2	AA: 78,6	AG: 20,3	GG: 1,1	0,103	0,748	0,006	0,941
DOCK7 rs2131925	G: 27,0	T: 73,0	GG: 7,6	GT: 38,8	TT: 53,6	0,100	0,752	0,028	0,866

Suplimentar, am efectuat și analiza comparativă a frecvențelor obținute cu cele stabilite în alte studii pe populații din Europa. Diferențele observate pot fi explicate prin faptul că în bazele de date sunt prezente informații despre populații care reprezintă alte regiuni geografice, distante de Republica Moldova, totodată, fiind analizate cohorte izolate sau mai puțin mixte decât ale Moldovei.

4.3. Repartiția frecvențelor genotipurilor rs629301 (CELSR2), rs12678919 (LPL), rs1532085 (LIPC), rs3764261 (CETP), rs1042034 (APOB), rs4846914 (GALNT2), rs2131925 (DOCK7), rs7241918 (LIPG), rs1260326 (GCKR) în dependență de nivelele parametrilor antropometrici. Analiza repartiției frecvențelor genotipurilor în dependență de nivelele parametrilor antropometrici denotă prevalența genotipurilor homozigote ale alelei majore în majoritatea cazurilor. De la o treime (34,2%, pentru CA) la două treimi (67,0%, pentru CA/CC) de subiecți au avut parametrul antropometric de nivel normal și au fost homozigoți după alela majoră a SNP-urilor asociate cu HDLc (LIPG, LIPC). Pe de altă parte până la o pătrime (25,1% pentru CA) de subiecți cu parametru antropometric modificat au fost la fel homozigoți, minimal fiind 4,3% (pentru CA/CC). Frecvența genotipurilor heterozigote în condiții de parametri antropometrici normali demonstrează variația de la 15,7% (pentru CA) la 34,4% (pentru CA/CC), iar în cazul nivelului modificat – între 2,1% (pentru CA/CC) și 37,9% (CA/T). În general, frecvențele homozigoților după alelele patogene au fost mai mici de 7,1% la subiecții cu nivelul CA/CC normal, minimal fiind 0,5% pentru acei cu CA sau CA/T normal.

În cazul locusului CELSR2_rs629301 asociat cu conținutul LDLc, genotipul după alela majoră a variat de la 49,4% la 67,0% la subiecții cu nivelul normal al parametrilor antropometrici și între 7,5% și 25,1% la cei cu nivelul modificat. Heterozigoți au fost între 21,6% (pentru CA) și 29,4% (pentru CA/CC) la cei cu nivelul normal și între 3,6% (pentru CA/CC) și 11,4% (pentru CA) la cei cu nivelul modificat. Între 2,7% (pentru CA) și 4,6% (pentru CA/CC) de subiecți au avut parametri antropometrici normali și au fost homozigoți după alela minoră. Cota celor cu parametrii antropometrici modificați și homozigoți a fost mai mică de 2,1 % (pentru CA și CA/T), minimal fiind 0,2% (pentru CA/CC).

Varianta homozigotă după alela majoră a locilor asociați cu conținutul TG (GALNT2, GCKR) a variat între 23,5% (pentru CA) și 34,5% (pentru CA/CC) la cei cu antropometrie normală și între 3,2% (pentru CA/CC) și 14,2% (pentru CA) la cei cu nivelele anormale. De la 32,9% (pentru CA) până la 45,2% (pentru CA/CC) de subiecți au fost heterozigoți și au avut parametri antropometrici normali, pe când cota celor cu nivele anormale a variat între 4,8% (pentru CA/CC) și 17,1% (pentru CA). Partea persoanelor homozigote după alela minoră a fost între 9,4% (CA) și 18,5% (pentru CA/CC) la cei cu nivelele normale ale parametrilor antropometrici, dar la cei cu nivele anormale – de la 1,4% (pentru CA/CC) la 6,8% (pentru CA/T).

Cei trei loci asociați cu cantitățile de HDLc și TG (rs3764261 (CETP); rs1042034 (APOB) și rs12678919 (LPL)), au avut frecvențe diferite ale alelelor de risc, în special în cazul LDLc. Frecvența acestora la persoanele cu parametrii antropometrici normali a fost între 0,9% (pentru IMC) și 7,4% (pentru CA/CC), iar la acei cu nivele anormale ale antropometriei – de la 0,0% și 3,5%. Cota persoanelor homozigote după alela majoră la subiecții cu antropometrie normală a variat de la 32,4% (pentru CA) până la 70,6% (pentru CA/CC); la subiecții cu parametrii modificați frecvența a fost între 5,7% (pentru CA/CC) și 27,1% (pentru CA). Subiecții heterozigoți care au avut parametrii antropometrici normali s-au identificat cu frecvența de la 13,4% (pentru CA) până la 39,1% (pentru CA/CC), iar partea persoanelor cu parametrii antropometrici modificați a fost între 1,8% (pentru CA/CC) și 13,4% (pentru CA).

Frecvența homozigoților după alela majoră din locusul DOCK7 rs2131925 a fost între 34,2% (pentru CA) și 49,1% (pentru CA/CC) la subiecții cu parametrii antropometrici normali și între 4,3% și 19,2% la cei cu antropometrie modificată. Frecvența subiecților heterozigoți cu parametrii antropometrici normali a fost între 25,6% (pentru CA) și 34,2% (pentru CA/CC), pe când la cei cu valorile anormale – de la 4,6% (CA/CC) până la 13,2% (pentru CA). Între 5,3% (pentru CA/T) și 7,1% (pentru CA/CC) de subiecți au fost homozigoți după alela minoră și cu parametrii antropometrici normali; cei cu parametrii modificați s-au întâlnit între 0,7% (pentru CA/CC) și 2,5% (pentru CA/T).

În majoritatea cazurilor valorile maxime și minime ale frecvențelor genotipurilor în grupele subiecților au fost identificate pentru parametrii CA și CA/CC. Doar într-un singur caz s-a evidențiat parametrul IMC. În majoritatea cazurilor nu a fost posibil de a identifica diferențe în frecvențele genotipurilor la subiecții cu nivele normale și cele anormale ale parametrilor antropometrici. Asocierea frecvenței polimorfismelor studiate cu nivelul parametrilor antropometrici denotă doar o singură asociere $p < 0,05$ dintre IMC și CELSR2.

Tabelul 4.2. Asocierea dintre portajul alelei minore din locii studiați și nivelele parametrilor antropometrici

Alela asociată	Parametrul antropometric	Valoarea p
LIPC rs1532085 G	IMC	0,08
CELSR2 rs629301 T	IMC	0,055
GALNT2 rs4846914 G	IMC	0,047*
CETP rs3764261 A	CA/CC	0,025*

Notă: * - valori semnificative pentru $p < 0,05$; ** - valori semnificative pentru $p < 0,1$

În continuare am analizat asocierea dintre portajul alelei minore din locii studiați și nivelele parametrilor antropometrici. Frecvența alelei G din locusul LIPG_rs7241918 a fost mai mică la subiecții cu nivelul modificat al CA/CC, pe când la ceilalți parametri se observă o situație inversă. Valoarea maximală a asocierii a locusului dat s-a observat doar în legătură cu IMC ($p=0,08$). Frecvența mai mare a persoanelor care au avut alela LIPC_rs1532085-A și parametrul antropometric modificat a fost identificată în cazul IMC și CA/CC, însă asocierile nu au fost statistic semnificative. Varianta alelică CELSR2_rs629301-G a fost mai frecventă la subiecții cu parametrii antropometrici modificați pentru CA, CA/CC și CA/T. În cazul IMC frecvența este mai mare la subiecții cu nivel normal, deși nivelul de semnificație nu a fost atins. Totodată, semnificația asocierii dintre frecvența alelei T și nivelele IMC au atins valoarea $p=0,055$. Frecvența persoanelor cu nivel modificat al parametrilor antropometrici cu alela G din locusul GALNT2_rs4846914 a fost mai mică în cazul tuturor parametrilor antropometrici, cu excepția CA. Frecvența variantei T a locusului GCKR_rs1260326 a fost mai mare în grupa subiecților cu nivele normale ale parametrilor antropometrici în toate cazurile, însă fără asociere semnificativă. În locusul APOB_rs1042034 alela C s-a înregistrat cu o frecvență mai mică în grupele cu parametrii antropometrici modificați, dar fără asociere statistic semnificativă. În locusul CETP_rs3764261 frecvența alelei A a fost mai mică în grupele cu nivele anormale ale parametrilor antropometrici, cu excepția CA/T. Dar, asocierea semnificativă a acestui locus a fost identificată cu parametrul CA/CC ($p=0,025$). Cota persoanelor care posedă nivelul modificat al parametrilor antropometrici și LPL_rs12678919-G a fost mai mică în toate cazuri, fără asociere semnificativă. În cazul parametrilor IMC și CA/CC a fost notată o frecvență mai înaltă a subiecților purtători ai alelei G în locusul DOCK7_rs2131925 și nivele anormale în comparație cu cei ce posedă parametrii antropometrici în limitele valorilor normale. Nu a fost posibil de a identifica asociere semnificativă a acestui locus cu caracterele antropometrice.

4.4. Repartiția frecvențelor genotipurilor în dependență de nivelele parametrilor lipidici. Deși asocierea cu caracterele lipidice a fost cunoscută din baza de date GWAS Catalog, validarea asocierilor demonstrate necesită a fi realizată pe populația studiată. Locii asociați cu HDLc în varianta homozigotă după alela majoră au avut frecvența între 39,0% (pentru HDLc) și 68,3% (pentru LDLc) la cei cu nivelele normale ale parametrilor lipidici. Printre subiecții cu nivele anormale ale acestora, frecvența alelei majore a variat de la 3,6% (pentru nonHDLc) la 14,4% (pentru HDLc). Frecvența genotipurilor heterozigote la subiecții cu parametrii lipidici normali a demonstrat variația de la 23,2% (pentru HDLc) la 30,8% (pentru nonHDLc), iar la acei cu nivelul modificat – între 2,3% (pentru nonHDLc) și 9,8%

(HDLc). Cotele homozigoților după alelele patogene au fost de 4,8% la subiecții cu nivelul TC și LDLc normal, minimală fiind 3,2 % pentru cei cu HDLc normal. Totodată, nu au fost identificate persoanele cu parametrii TC, LDLc și nonHDLc cu nivel anormal.

Genotipul după alela majoră din locusul CELSR2_rs629301, asociat cu conținutul LDLc, a variat între 46,2% (HDLc) la 56,3% (nonHDLc) la subiecții cu nivelul normal al parametrilor lipidici și între 5,9% (nonHDLc) și 15,9% (HDLc) la cei cu nivelul modificat. Frecvența heterozigoților a fost între 36,5% (pentru HDLc) și 46,1% (pentru LDLc) la cei cu nivelul normal și între 3,0% (pentru LDLc) și 12,6% (pentru HDLc) la cei cu nivelul modificat. De la 9,1% (pentru HDLc) până la 17,6% (pentru TG) dintre subiecți au fost homozigoți după alela minoră și au avut parametri lipidici normali.

Tabelul 4.3. Asocierea dintre portajul alelei minore din locii studiați și nivelele parametrilor biochimici

Alela asociată	Parametrul biochimic	Valoarea p
LIPC rs1532085 G	nonHDL	0,055 **
LIPG rs7241918 G	LDL	0,071**
CELSR2 rs629301 T	TC	0,092**
GALNT2 rs4846914 A	LDL	0,060**
	nonHDL	0,099**
GCKR rs1260326 T	HDL	0,066**
APOB rs1042034 C	TG	0,057**
CETP rs3764261 A	TG	0,077**
CETP rs3764261 C	nonHDL	0,098**
LPL rs12678919 G	TG	0,076**
LPL rs12678919 A	LDL	0,078**

* - valori semnificative pentru $p < 0,05$, ** - valori semnificative pentru $p < 0,1$

Pentru cei doi loci asociați cu TG (GALNT2, GCKR), frecvența persoanelor homozigote după alela majoră și nivele normale ale parametrilor lipidici a fost între 21,9% (pentru HDLc) și 35,6% (pentru nonHDLc) și între 2,1% (pentru nonHDLc) și 10,5% (pentru HDLc) la cei cu nivelele anormale. Între 16,0% (pentru HDLc) și 37,9% (pentru TG) de persoane au fost purtători ai ambelor forme alelice și au avut parametri lipidici normali, iar frecvența celor cu nivele anormale a variat de la 1,1% (pentru TG) până la 10,7% (pentru HDLc).

Tabelul 4.4. Asocierea dintre portajul alelei minore din locii studiați și valorile parametrilor biochimici

Alela asociată	Parametrul biochimic	Valoarea parametrului biochimic de risc	Valoarea p
APOB rs1042034-T	TG	+0,05 mmol/l	0,044
CETP rs3764261 C	HDL	- 0,1 mmol/l	0,024
LPL rs12678919 G	TC	+0,7 mmol/l	0,008
	LDL	+0,7 mmol/l	0,002
LIPG rs7241918 G	HDL	-0,05 mmol/l	0,042
	TG	+0,06 mmol/l	0,026
	IAP	+0,1	0,048
CELSR2 rs629301 T	LDL	+0,26 mmol/l	0,029
	TC	+0,29 mmol/l	0,031

Frecvența subiecților homozigoți după alela minoră cu parametrii lipidici normali a fost între 0,7% (pentru TC și LDLc) și 7,8% (pentru nonHDLc), iar la cei cu nivele anormale ale parametrilor biochimici – de la 0,2% (TG și nonHDLc) și 2,1% (HDLc). În cazul polimorfismului CETP în asociere cu nonHDLc și LPL în asociere cu HDLc nu au fost identificați subiecții. Homozigoții după alela majoră cu parametrii lipidici normali s-au întâlnit cu frecvența între 34,9% (pentru HDLc) până la 71,7% (pentru nonHDLc); la subiecții cu parametrii modificați frecvența a fost între 3,7% (pentru LDLc) și 22,8% (pentru HDLc). Participanții heterozigoți cu parametrii lipidici normali au fost documentați cu frecvența de la 16,0% (pentru HDLc) până la 37,9% (pentru TG), iar cota celor cu parametrii lipidici modificați a fost între 1,1% (pentru TG) și 10,7% (pentru HDLc).

În locusul DOCK7 rs2131925, asociat cu conținutul TC, LDLc și TG, alela majoră s-a întâlnit cu frecvența de la 39,0% (pentru HDLc) și 49,8% (pentru nonHDLc) la subiecții cu parametrii lipidici normali și cu frecvența între 3,7% (pentru nonHDLc) și 14,4% (pentru HDLc) la cei cu valori lipidice anormale. Cota persoanelor heterozigote cu parametrii lipidici normali a fost între 28,3% (pentru HDLc) și 35,4% (pentru nonHDLc), pe când la cei cu valorile anormale – de la 3,4% (nonHDLc) până la 10,5% (pentru HDLc). Între 4,8% (pentru TG) și 7,5% (pentru TC și LDLc) de subiecți au fost homozigoți după alela minoră și cu parametrii lipidici normali; cei cu parametrii modificați s-au înregistrat între 0,2% (pentru TC și LDLc) și 2,3% (pentru HDLc).

Deși au fost observate asocieri dintre frecvența genotipurilor cu nivelele parametrilor lipidici, nivelul de semnificație statistică a fost atins doar pentru parametrii TC, TG și LDLc. Nicio asociere a genotipurilor cu HDLc și nonHDLc nu a fost stabilită, însă pentru ultimul parametru asocierea cu locusul LIPC_rs1532085 a fost $p=0,097$, iar cu locusul CETP_rs3764261 – $p=0,094$. În catalogul GWAS locusul LIPG_rs7241918 s-a caracterizat prin asociere înaltă cu HDLc, rezultatele obținute denotă un $p=0,094$, fiind totodată, cea mai semnificativă dintre asocierile obținute cu acest parametru.

Nivelul TC a fost asociat semnificativ cu locusul GALNT2 rs4846914 ($p=0,046$), considerat în literatură cu asociere doar cu nivelul TG. O valoare apropiată de pragul de semnificație ($p=0,063$) a demonstrat asocierea acestui parametru lipidic cu CELSR2_rs629301 în populația studiată. Pentru un alt parametru, nivelul TG, a fost confirmată asocierea semnificativă cu locusul LPL_rs12678919 ($p=0,045$), dar nu și cu HDLc ($p=0,178$). A fost evidențiată și asocierea cu locusul LIPC_rs1532085 ($p=0,018$).

Nivelul HDLc a fost semnificativ asociat doar cu GALNT2 rs4846914 ($p=0,0395$). Deși nivelul nonHDLc nu a fost semnificativ asociat cu careva dintre locii analizați, doi din ei au avut cele mai înalte asocieri $p<0,1$: cu LIPC_rs1532085 ($p=0,097$) și CETP ($p=0,094$).

Astfel, locii LIPG_rs7241918, CELSR2_rs629301, CETP_rs3764261, GCKR_rs1260326, DOCK7_rs2131925, APOB_rs1042034 nu au demonstrat asociere semnificativă cu caracterele studiate în populația analizată, iar primii trei loci s-au menționat cu asocierea $p<0,1$. Polimorfismul LIPC_rs1532085 și LPL_rs12678919 au fost asociate doar cu nivelul trigliceridelor, pe când

GALNT2_rs4846914 a demonstrat asociere cu nivelul conținutului de colesterol total și cu LDLc.

Analiza portajului variantelor alelice minore, asociate cu nivele anormale ale parametrilor lipidici, a demonstrat existența unor asocieri suplimentare în condiții de utilizare a valorii prag $p \leq 0,1$. Frecvența alelei G din locusul LIPC_rs1532085 a fost mai mare la subiecții cu nivelul modificat la toți parametrii lipidici, cu excepția nonHDLc. Deși locusul dat a fost considerat ca asociat cu HDLc, rezultatele nu denotă astfel de asociere, dar s-a evidențiat un nivel de semnificație $p=0,055$ cu parametrul nonHDLc. Variantele alelice ale locusului LIPG_rs7241918 au avut frecvențe diferite între subiecții cu nivele normale și anormale ale lipidelor. Pentru parametrii HDLc, TG și nonHDLc frecvența alelei minore a fost mai mare în cazul valorilor anormale, iar la TC și LDLc – în cazul celor cu valori normale, însă semnificația statistică nu a fost determinată, cel mai înalt nivel atins a fost cu LDLc ($p=0,071$). În cazul locusului CELSR2_rs629301 alela G s-a identificat mai des la subiecții cu nivelele anormale ale parametrilor lipidici decât la cei normali în cazul parametrilor HDLc și TC, iar pentru parametrii TG, LDLc și nonHDLc, frecvențele au fost inverse. Deși asocieri statistic semnificative nu au fost stabilite, cea mai înaltă asociere depistată a fost cu TC, dar asocierea a fost cu portajul alelei T ($p=0,092$). În cazul tuturor parametrilor lipidici, cu excepția nonHDLc, frecvența alelei minore din locusul GALNT2_rs4846914 a fost mai mică sau similară la subiecții cu nivele anormale ale valorilor lipidice. Cele mai înalte asocieri stabilite a acestui locus au fost cu LDLc ($p=0,060$) și nonHDLc ($p=0,099$). Frecvența variantei T a locusului GCKR_rs1260326 a fost mai mare în grupa subiecților cu nivele anormale ale parametrilor antropometrici în toate cazurile, cu excepția LDLc și nonHDLc, însă fără asociere semnificativă. Cea mai înaltă asociere stabilită a fost cu HDLc ($p=0,066$). Frecvența APOB_rs1042034-C, care a fost depistată, a fost mai mică la subiecții cu nivele anormale ale tuturor parametrilor lipidici. Alela minoră C s-a caracterizat prin asociere maximală cu nivelul de trigliceride ($p=0,057$). Cota persoanelor cu frecvența alelei minore A a locusului CETP mai mare la subiecții cu parametrii lipidici modificați a fost stabilită pentru TC, LDLc și nonHDLc. Această alelă a demonstrat cea mai înaltă asociere cu nivelul TG ($p=0,077$). Însă a fost identificată și asocierea alelei majore cu nivelul nonHDLc ($p=0,098$). În locusul LPL frecvența alelei minore la persoanele cu nivele anormale ale TC și LDLc a fost mai mare decât la cei cu nivele normale, pe când în cazul celorlalți parametri a fost mai joasă. Nivelul de trigliceride a fost parametrul cu asociere maximală cu LPL_rs12678919 ($p=0,076$). Totodată, varianta alelică A a demonstrat o asociere $<0,1$ cu LDLc ($p=0,078$). În cazul parametrilor HDLc, TG și nonHDLc a fost determinată o frecvență mai înaltă a subiecților purtători ai alelei G în locusul DOCK7_rs2131925 și nivele anormale ale parametrilor în comparație cu cei ce posedă parametrii lipidici în limitele valorilor normale. A fost de notat că cea mai înaltă asociere a fost cu parametrul nonHDLc, însă a variantei alelice T ($p=0,058$).

Datele despre frecvențele alelice în populația Republicii Moldova nu au fost anterior documentate, prin urmare rezultatele studiului realizat sunt absolute originale. Pentru studiile de asociere valoarea p situată în intervalul 0,05-0,1 se consideră tendință importantă și probabil mărirea lotului de studiu va permite constatarea asocierii veridic semnificative.

Dintre toți locii analizați în asociere cu parametrii lipidici în populația studiată a fost posibil de a stabili că locii APOB_rs1042034, CETP_rs3764261 și LPL_rs12678919 denotă cea mai înaltă asociere cu nivelul trigliceridelor, deși nu ating pragul de semnificație stabilit. Însă, alela APOB_rs1042034-T determină conținutul mai ridicat de trigliceride în medie cu 0,05 mmol/l (APOB_C=1,43±0,23; APOB_T=1,48±0,27; CI95%: 0,001-0,099; p=0,044). Varianta alelică CETP_A a fost asociată cu mărirea cantității de HDLc cu cca 0,1 mmol/l (CETP_A=1,38±0,27; CETP_C=1,28±0,24; CI95%:0,01-0,18, p=0,024). Purtătorii variantei G în locusul LPL_rs12678919 au avut valori mai mari cu 0,7 mmol/l de colesterol total (LPL_A=4,32±0,59; LPL_G=5,03±0,75; CI95%: 0,19-1,23, p=0,008) și cu 0,7 mmol/l de LDLc (LPL_A=2,31±0,52; LPL_G=3,03±0,75; CI95%: 0,26-1,17, p=0,002).

Deși nu a fost confirmată asocierea dintre LIPG_rs7241918 și nivelul HDLc, s-a determinat că portajul alelei T se asociază cu cantitatea mai mare cu 0,05 mmol/l (LIPG_T=1,30±0,25; LIPG_G=1,24±0,24; CI95%:0,002-0,106; p=0,042). Însă, analiza de asociere a portajului alelei G a demonstrat că subiecții respecțivi au avut conținutul de HDLc cu 0,24 mmol/l mai mic (LIPG_T=1,29±0,24; LIPG_G=1,04±0,15; CI95%: 0,03-0,46; p=0,025). Subiecții posesori ai alelei T au avut cu 0,06 mmol/l mai mică concentrația de trigliceride (LIPG_T=1,44±0,26; LIPG_G=1,50±0,26; CI95%:0,007-0,118; p=0,026).

Analiza asocierii prezenței alelei T cu parametrul IAP denotă valori în mediu cu cca 0,04 unități mai mari (LIPG_T=0,047±0,110; LIPG_G=0,084±0,112; CI95%: 0,01-0,06; p=0,002), asocierea portajului alelei G demonstrează deja creșterea cu 0,1 unități a parametrului IAP (LIPG_T=0,06±0,11; LIPG_G=0,15±0,05; CI95%: 0,00-0,20; p=0,048).

O asociere demonstrată în cadrul populației studiate a fost între locusul CELSR2_rs629301 și parametrul LDLc. Subiecții cu alela T în locusul respectiv au avut în mediu valori LDLc cu 0,26 mmol/l mai mari decât cei cu varianta G (CELSR2_T=2,33±0,53; CELSR2_G=2,08±0,39; CI95%: 0,03-0,48; p=0,029). Anterior a fost menționată asocierea cu nivelul parametrului TC, însă în cazul analizei de asociere a portajului alelei T s-a stabilit valoarea mai mare cu 0,29 mmol/l de colesterol total în comparație cu cei ce posedă alela G (CELSR2_T=4,34±0,60; CELSR2_G=4,06±0,48; CI95%: 0,03-0,55; p=0,031).

Cu toate că rezultatele studiului au demonstrat anumite asocieri, astfel de caractere complexe precum talia, masa, respectiv IMC, sunt determinate de combinarea mai multor loci cromosomiali [22]. Efectul lor aditiv poate atinge 80% în manifestarea variației normale a taliei unui adult [21], iar variantele majore ale acestor loci răspund doar pentru 10% de variație fenotipică, ce corespunde la cel puțin 12% de heritabilitate. În studiile pe gemeni, factorii genetici au determinat de la 40 la 60% din variația parametrului IMC.

Totodată, alte studii aduc mai multe completări privind rolul altor modificări în structura ADN cu contribuția în manifestarea parametrilor antropometrici, de exemplu CNV (copy number variation). Aceste studii denotă faptul că analiza genetică a caracterelor precum talia și masa oferă detalii ce nu pot fi observate la analiza IMC. Totodată, regiunile CNV asociate cu IMC pot fi asociate fie cu talia, fie cu masa, dar nu și opus. Mai mult ca atât, CNV ce au efect similar asupra taliei și

masei au un impact mai mic asupra IMC [23]. Cu toate că au fost obținute multe date referitor la analiza și asocierea genetică cu caracterele complexe, prezicerea bazată pe profilul genetic al caracterelor complexe încă nu poate fi realizată pe deplin. Ultimele realizări demonstrează posibilitatea prezicerii a maximum unei treimi din heritabilitatea unui astfel de caracter, iar capacitatea de a prezice depinde puternic de existența unui număr mare de date fenotip-genotip [24].

CONCLUZII GENERALE

1. În lotul de tineri cu vârstele cuprinse între 17-29 ani, a fost constatată supraponderabilitate/obezitate, definită conform OMS, în 20,7% de cazuri. Obezitatea de tip abdominal a fost documentată la 34,3% de subiecți.
2. Rezultatele studiului au stabilit că 46,82% dintre participanții la studiu au avut profilul lipidic modificat proaterogen (hipercolesterolemie (22,5%), hipertrigliceridemie (12,04%), concentrația serică LDLc mărită (9,78%) și reducerea concentrației serice HDLc (27,27%).
3. Analiza și interpretarea datelor parametrilor antropometrici și biochimici au demonstrat că în baza valorilor circumferinței abdominale se pot identifica mai multe persoane cu spectrul lipidic modificat proaterogen, decât utilizând indicele masei corporale.
4. În cadrul cercetării a fost validată, într-o populație independentă asocierea dintre GALNT2_rs4846914-G și nivelul IMC ($p=0,047$), dar și dintre CETP_rs3764261-A și nivelul parametrului CA/CC ($p=0,025$). Dintre parametrii lipidici, nivelul colesterolului total a fost asociat semnificativ cu locusul GALNT2_rs4846914 ($p=0,046$), nivelul trigliceridelor – cu locusul LPL_rs12678919 ($p=0,045$) și cu locusul LIPC_rs1532085 ($p=0,018$). Nivelul lipoproteinelor de densitate joasă a fost semnificativ asociat doar cu GALNT2_rs4846914 ($p=0,0395$). Polimorfismul genei DOCK7 (rs2131925) nu a demonstrat asocieri semnificative cu parametrii antropometrici și biochimici studiați.
5. Alelele studiate condiționează modificarea proaterogenă a profilului lipidic în felul următor: varianta APOB_rs1042034-T determină conținutul mai ridicat de trigliceride în medie cu 0,05 mmol/l ($p=0,044$), purtătorii variantei G în locusul LPL_rs12678919 au avut valori mai mari cu 0,7 mmol/l de colesterol total ($p=0,008$) și cu 0,7 mmol/l de LDLc ($p=0,002$), subiecții purtători ai variantei alelice LIPG_rs7241918-G au avut conținutul de HDLc cu 0,24 mmol/l mai mic ($p=0,025$), subiecții cu alela T în locusul CELSR2_rs629301 au avut în mediu valori LDLc cu 0,26 mmol/l mai mari, iar portajul alelei T în locusul CELSR2_rs629301 a fost asociat cu valori mai mari cu 0,29 mmol/l de colesterol total ($p=0,031$).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Luând în considerare rezultatele studiului, se recomandă inițierea *screening*-ului factorilor antropometrici de risc cardiovascular tuturor persoanelor cu vârstă ≤ 30 ani, iar parametrii antropometrici recomandați includ: circumferința abdominală, indicele masei corporale.
2. Pentru delimitarea grupelor de intervenție, valorile $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $CA \geq 94 \text{ cm}$ pentru bărbați și $\geq 80 \text{ cm}$ pentru femei se propun ca indici pentru *screening*-ul profilului lipidic modificat proaterogen. Parametrii lipidici recomandați pentru testare includ: estimarea concentrațiilor serice de colesterol total, trigliceride, LDL-colesterol, HDL-colesterol.
3. Genotiparea polimorfismelor studiate: rs629301 (CELSR2), rs12678919 (LPL), rs1532085 (LIPC), rs3764261 (CETP), rs1042034 (APOB), rs4846914 (GALNT2), rs2131925 (DOCK7), rs7241918 (LIPG), rs1260326 (GCKR), poate fi recomandată în studiile populaționale, cu includerea ulterioară în setul individual de marcheri genetici în vederea stratificării eficiente a populației tinere cu risc cardiovascular. Rezultatele obținute contribuie la perfecționarea sistemelor complexe de estimare a riscului cardiovascular condiționat genetic.

BIBLIOGRAFIE

1. Nichols, M., et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal*, 2013. 34(39): p. 3028-3034.
2. Riley, L. and M. Cowan. *Noncommunicable diseases country profiles 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
3. Liu, K., et al. Healthy Lifestyle Through Young Adulthood and the Presence of Low Cardiovascular Disease Risk Profile in Middle Age Clinical Perspective. *Circulation*, 2012. 125(8): p. 996-1004.
4. Balagopal, P.B., et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation*, 2011. 123(23): p. 2749-2769.
5. Assmann, G., et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation*, 2007. 37(12): p. 925-932.
6. Vasan, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease. *Circulation*, 2006. 113(19): p. 2335-2362.
7. Roberts, R. Genetics of coronary artery disease: an update. *Methodist deBakey cardiovascular journal*, 2014. 10(1): p. 7.
8. Hindorff, L.A., et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. 106(23): p. 9362-9367.
9. WHO. WHO STEPS Instrument (Core and Expanded) [cited 2016; Available from: http://www.who.int/chp/steps/instrument/STEPS_Instrument_V3.1.pdf].
10. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 1972. 18(6): p. 499-502.
11. Catapano, A.L., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2016. 37(39): p. 2999-3058.
12. Dobiášová, M. and J. Frohlich. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER HDL). *Clinical biochemistry*, 2001. 34(7): p. 583-588.
13. Welter, D., et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic acids research*, 2013. 42(D1): p. D1001-D1006.
14. Vernon, S.T., et al. Utilising state-of-the-art “omics” technology and bioinformatics to identify new biological mechanisms and biomarkers for coronary artery disease. *Microcirculation*, 2018: p. e12488.
15. Graffelman, J. Exploring diallelic genetic markers: the hardy weinberg package. *Journal of Statistical Software*, 2015. 64(3): p. 1-23.
16. Sardinha, L.B., et al. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One*, 2016. 11(2): p. e0149351.
17. Gavriiliuc, S. The rate of obesity and dyslipidaemia among Moldovan women. In: *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. May 3-5 2018. Chişinău. Abstract book, p. 92-93. ISBN 978-9975-47-174-9
18. Gharaibeh, M.Y., et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors Among University Students: The Gender Factor. *Cardiology research*, 2012. 3(4): p. 172.
19. WHO. Prevalence of noncommunicable disease risk factors in the republic of moldova steps 2013 [cited 2016; Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/252774/PREVALENCE-OF-NONCOMMUNICABLE-DISEASE-RISK-FACTORS-IN-THE-REPUBLIC-OF-MOLDOVA-STEPS-2013.pdf]
20. Global Lipids Genetics. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature genetics*, 2013. 45: p. 1274.
21. Silventoinen, K., et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Research and Human Genetics*, 2003. 6(5): p. 399-408.
22. Gavriiliuc, S. The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk. În: *Curierul medical*. Chişinău, 2015, vol. 58, nr.1, p. 68-75. ISSN 1857-0666.
23. Macé, A., et al. CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with anthropometric traits. *Nature communications*, 2017. 8(1): p. 744.
24. Kim, H., et al. Will Big Data Close the Missing Heritability Gap? *Genetics*, 2017. 207(3): p. 1135-1145.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute

1. Diana Chiosa, **Svetlana Gavriliuc**, Ghenadie Curocichin. The role of nonconventional cardiovascular risk factors as biomarkers of cardiovascular diseases. In: Archives of the Balkan Medical Union. April 2016, Vol.51, nr.1, Supplement 1, p. 181-187, ISSN 0041-6940.

Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- **categoria B**

2. **S. Gavriliuc**. The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk. În: Curierul medical. Chișinău, 2015, vol. 58, nr.1, p. 68-75. ISSN 1857-0666.

- **categoria C**

3. Rodica Ignat, **Svetlana Gavriliuc**, Alexei Levițchi et al. Factorii antropometrice de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr.3(67), p. 104 -106. ISSN 1729-8687.
4. Alina Scurtu, V. Istrati, A. Scorpan, **Svetlana Gavriliuc**. Rolul polimorfismului genelor sintazelor oxidului nitric în boala de reflux gastrointestinal. În: Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Actualități în gastroenterologie și hepatologie. Arta Medica, 2016, nr.2 (59), p. 33-35. ISSN 1810-1852.
5. Rodica Ignat, **Svetlana Gavriliuc**, Lilia Lupu. Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova: studiu transversal. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Chișinău, 2017, nr.1(11), p. 33-43. ISSN 2345-1467.

- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale**

6. O. Sarbu, **S. Gavriliuc**, V.Istrati et al. Obesity-the main problem responsible for hypertension. In: Ukrainian Journal of Cardiology. Kiev, Ukraine, 2016, Supplement 3, 2016, p. 82. ISSN 1608-635X.
7. **Svetlana Gavriliuc**, Rodica Ignat, Alexei Levitchi et al. Prevalence of lipid abnormalities among young moldovans. In: The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors. May 12-14 2016. Chișinău. Abstract book, p. 53-54. ISBN 978-9975-3028-4-5.
8. **S. Gavriliuc**, R. Ignat, V. Istrati. The association between anthropometric parameters and serum lipids in university students from Republic of Moldova. In: The 55th National Congress of Cardiology, September 21st-24th, 2016. Sinaia, România Abstracts, p. 26.
9. **Svetlana Gavriliuc**, Rodica Ignat, Al.Levițchi et al. Urban versus rural: parametrii antropometrice și profilul lipidic printre studenții medici din Republica Moldova. Al XVII-lea Congres Național de Medicină Internă. În: Medicina Internă, rezumate. Călimănești-Căciulata, România, 2017, vol. VIII, seria nouă, p. 61, ISSN 2559-0316. B+
10. Sârbu Oxana, **Svetlana Gavriliuc**, Ghenadie Calin et al. Obezitatea, un pericol pandemic pentru bolile cardiometabolice. In: Al XVIII-lea Congres Național de Medicină Internă.. Medicina Internă, rezumate. Călimănești-Căciulata, România, 2018, pag. 24.
11. **Svetlana Gavriliuc**. The rate of obesity and dyslipidaemia among Moldovan women. In: The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors. May 3-5 2018. Chișinău. Abstract book, p. 92-93. ISBN 978-9975-47-174-9.

ADNOTARE

Gavriliuc Svetlana. „Estimarea impactului polimorfismelor mononucleotidice asupra factorilor antropometrici de risc cardiovascular și spectrului lipidic la tineri”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019

Structura tezei:introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografia din 171 de surse, 104 pagini de text de bază, 45 tabele, 39 figuri. Rezultatele au fost reflectate în 11 publicații științifice.

Cuvinte-cheie: factori de risc cardiovascular, obezitate, dislipidemie, profilaxie, polimorfism mononucleotidic, genotip.

Domeniul de studiu: cardiologie. **Scopul:** studierea aportului polimorfismelor mononucleotidice la expresia factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici la tineri.

Obiectivele cercetării: Studierea factorilor antropometrici de risc cardiovascular; determinarea factorilor lipidici de risc cardiovascular; detectarea a 9 polimorfisme mononucleotidice asociate cu factorii de risc; estimarea statistică a asocierii dintre polimorfismele analizate și manifestările fenotipice.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră, în populația tânără din Republica Moldova, a fost realizat un studiu clinic și molecular-genetic complex. S-au obținut date originale despre răspândirea obezității și dislipidemiei în lotul studiat. S-au implementat metode de diagnostic molecular-genetic pentru analiza locilor de interes, prin genotiparea în baza a 9 polimorfisme mononucleotidice cu estimarea ulterioară a interdependențelor dintre parametrii cardiovasculari și portajul variantelor alelice de risc.

Problema științifică soluționată: constă în validarea și fundamentarea științifică, în baza populației tinere din Republica Moldova, a impactului unor polimorfisme mononucleotidice asupra factorilor antropometrici și lipidici de risc cardiovascular, contribuind la optimizarea stratificării riscului, inițierea intervenției profilactice eficiente la etapa presimptomatică și reducerea ponderii obezității și a dislipidemiei în Republica Moldova.

Semnificația teoretică: Studiul reprezintă un suport științific semnificativ care reflectă particularitățile clinico-biochimice și genetice ale factorilor de risc cardiovascular la tineri și permite elaborarea unui algoritm de diagnostic aplicat persoanelor tinere din grupul de risc sporit.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rata înaltă a dislipidemiei în rândul tinerilor obezi, impune necesitatea efectuării unui screening genetic, în special la subiecții cu obezitate abdominală. Relevarea utilității parametrilor clinico-biochimici, precum și a polimorfismelor genetici vor optimiza diagnosticul la etapele preclinice datorită identificării indivizilor cu risc cardiovascular sporit, contribuind la perfecționarea programelor de estimarea a riscului cardiovascular, prin includerea componentei genetice a acestuia.

Implementarea rezultatelor științifice s-a efectuat în laboratorul de genetică și IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară, USMF “Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Гаврилюк Светлана. «Определение влияния мононуклеотидных полиморфизмов на антропометрические факторы сердечно-сосудистого риска и спектра липидов у молодых людей», диссертация на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев, 2019

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография из 171 источников, 104 страниц основного текста, 39 рисунков, 45 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 11 научных работах.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые факторы риска, ожирение, дислипидемия, мононуклеотидный полиморфизм, генотип.

Область исследования: Кардиология.

Цель работы изучить вклад мононуклеотидных полиморфизмов в экспрессию антропометрических и липидных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей.

Задачи исследования: изучение антропометрических факторов сердечно-сосудистого риска; определение биохимических факторов сердечно-сосудистого риска; определение 9 мононуклеотидных полиморфизмов и взаимосвязи между полиморфизмами и фенотипическими проявлениями.

Новизна и оригинальность исследований: впервые было проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование молодого населения Республики Молдова. Были применены молекулярно-генетические методы диагностики для идентификации исследуемых аллельных вариантов. Генотипирование по 9 мононуклеотидным полиморфизмам проводилось с последующим определением взаимозависимости между сердечно-сосудистыми параметрами и носительством аллелей риска.

Решенная научная задача: это научное обоснование влияния полиморфизмов на антропометрические факторы сердечно-сосудистого риска и липидного профиля, оптимизируя стратификацию риска и эффективную диагностику.

Теоретическая значимость: исследование отражает клинические, биохимические и генетические особенности сердечно-сосудистых факторов риска у молодых людей и позволяет разработать диагностический алгоритм для молодых людей в группе высокого риска.

Практическая значимость: клинико-биохимические параметры, а также генетические полиморфизмы позволят оптимизировать диагностику на субклинической стадии благодаря определению группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя улучшению программ оценки сердечно-сосудистого риска путем включения его генетического компонента.

Внедрение научных результатов: было проведено в Лаборатории генетики и Университетской Клинике Первичной Медицинской Помощи, ГМФУ имени Николае Тестемицану

SUMMARY

Gavriliuc Svetlana. „**Estimation of the impact of mononucleotide polymorphisms on anthropometric risk factors for cardiovascular risk and lipid spectrum in young people**”, Dissertation of Philosophy Doctor in Medicine, Chisinau, 2019

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography from 171 sources, 104 pages, 45 tables, 39 figures. The derived results have been published in 11 scientific papers.

Key words: cardiovascular risk factors, young people, anthropometric indices, obesity, dyslipidemia, prophylaxis, mononucleotide polymorphism, genotype.

Field of study: Cardiology.

Purpose: studying the contribution of mononucleotide polymorphisms to the expression of anthropometric and lipid cardiovascular risk factors in young people.

The research objectives: Studying the spread of anthropometric risk factors for cardiovascular risk; researching the spread and intensity of cardiovascular risk biochemical factors; detecting 9 mononucleotide polymorphisms; the statistical estimation of the association between the polymorphisms determined with the phenotypic manifestations studied.

The novelty and the scientific originality Original data on the rate of obesity and dyslipidemia was obtained in the clinical and molecular-genetic study the young population of the Republic of Moldova, with implementation of methods of molecular-genetic diagnosis for alleles detection. Genotyping of 9 mononucleotide polymorphisms was performed with the subsequent estimation of the interdependencies between cardiovascular parameters and the genetic risk variants.

The scientific solved problem: consisted of highlighting the impact of mononucleotide polymorphisms on anthropometric and lipidic cardiovascular factors, contributing to the optimization of the risk stratification, the initiation of the prophylactic preventive interventions.

The theoretical significance: The study is a significant scientific support that reflects the clinical, biochemical and genetic particularities of cardiovascular risk factors and allows the development of a diagnostic algorithm for young people in the high risk group.

The applicative value of the thesis: Revealing the usefulness of clinical-biochemical parameters as well as genetic markers will optimize the diagnosis at preclinical stages due to the delineation of the increased cardiovascular risk group, contributing to the improvement of the programs for the estimation of cardiovascular and genetically conditioned risk.

The implementation of the scientific results: The scientific results were implemented in the genetics laboratory and University Clinic, Nicolae Testemitanu SUMPh.

LISTA ABREVIERILOR

APOB	apolipoproteina B
BCV	boli cardiovasculare
CA	circumferința abdomenului
CA/CC	circumferința abdomenului/circumferința coapselor
CA/T	raportul circumferința abdomenului/talie
CELSR2	cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2
CETP	proteina de transfer al esterilor de colesterol
CNV	<i>copy number variation</i> , variațiile numărului de copii
CV	cardiovascular
DOCK7	dedicator al citokinezei 7
GALNT2	polipeptide N-Acetilgalactosaminiltransferaza 2
GCKR	enzima reglatoare a glucokinazei
GWAS	studiile de asociere a scanării întregului genom
GWAS	studiilor de asociere a scanării întregului genom
HDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă
HDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă
IAP	indicele de aterogenitate a plasmei
IAP	indicele de aterogenitate a plasmei
IL	interleukina
IMC	indicele masei corporale
IMC	indicele masei corporale
LDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă
LDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă
LIPC	lipaza C de tip hepatic
LIPG	lipaza G de tip endotelial
LPL	lipoprotein-lipaza
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	odds ratio, raportul riscului
PCR	polymerase chain reaction, reacția de polimerizare în lanț
SNP	<i>single-nucleotide polymorphism</i> , polimorfism mononucleotidic
STEPS	abordarea supravegherii pe pași (OMS)
TC	colesterol total
TG	trigliceride
VLDLC	lipoproteine cu densitate foarte joasă

GAVRILIUC SVETLANA

**ESTIMAREA IMPACTULUI POLIMORFISMELOR
MONONUCLEOTIDICE ASUPRA FACTORILOR
ANTROPOMETRICI DE RISC CARDIOVASCULAR
ȘI SPECTRULUI LIPIDIC LA TINERI**

321.03 —CARDIOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 23.01.19
Hârtie offset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 2,0

Formatul hârtiei A4
Tiraj 20 ex.
Comanda nr. 4

Tipografia „PRINT-CARO”,
str. Columna, 170, mun. Chișinău
tel. 022 85-33-86