

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

Cu titlu de manuscris

CZU:616.12-008.9-056.52-056.7(043.2)

GAVRILIUC SVETLANA

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

321.03 - Cardiologie

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Valeriu Istrati, dr. hab. șt. med., profesor
universitar, Om Emerit (321.03 –
Cardiologie)

Consultant științific:

Ghenadie Curocichin, dr. hab. șt. med.,
conferențiar universitar (315.02 Biologie
moleculară și genetică medicală)

Autor:

Svetlana Gavriliuc

CHIȘINĂU, 2019

© Svetlana GAVRILIUC, 2019

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5-7
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1.REPERE CONCEPTUALE ȘI VIZIUNI CONTEMPORANE ÎN INTERPRETAREA OBEZITĂȚII ȘI DISLIPIDEMIEI ÎN CALITATE DE FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR	
1.1. Aspecte epidemiologice ale factorilor de risc cardiovascular.....	16
1.2. Caracteristica factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici.....	18
1.3. Genetica factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici.....	25
1.4. Concluzii la Capitolul 1.....	30
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	
2.1. Estimarea dimensiunii eșantionului necesar pentru studiu.....	31
2.2. Descrierea lotului de studiu.....	31
2.3. Caracteristica materialului biologic.....	34
2.4. Metode de studiu	36
2.5. Investigații molecular-genetice.....	37
2.6. Metode de prelucrare statistică.....	40
2.7. Concluzii la Capitolul 2.....	41
3. PREZENTAREA PARAMETRILOR ANTROPOMETRICI ȘI A PROFILULUI LIPIDIC AL SUBIECȚILOR	
3.1. Caracteristica parametrilor antropometrici	42
3.2. Prezentarea parametrilor lipidici.....	54
3.3. Asocierea dintre parametrii lipidici și statutul antropometric	62
3.4. Concluzii la Capitolul 3.....	67
4. PREZENTAREA MOLECULAR-GENETICĂ A SUBIECȚILOR ȘI STUDIUL DE ASOCIERE DINTRE VARIANTELE GENETICE ȘI MANIFESTĂRILE FENOTIPICE	
4.1. Analiza genotipică a locilor asociați cu genele implicate în metabolismul lipidic	68
4.2. Analiza frecvențelor alelice și genotipice.....	75
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.....	78
4.4. Repartiția frecvențelor genotipurilor în dependență de nivelele parametrilor lipidici.....	87
4.5. Concluzii la Capitolul 4.....	101-102
CONCLUZII GENERALE	103
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	104
BIBLIOGRAFIE	105-113
ANEXE	
Anexa 1 Act de implementare a rezultatelor cercetărilor științifice-practice.....	114
Anexa 2 Act de implementare a rezultatelor cercetărilor științifice-practice.....	115
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	116
CV AUTORULUI.....	117-118

ADNOTARE

Gavriliuc Svetlana. „Estimarea impactului polimorfismelor mononucleotidice asupra factorilor antropometrici de risc cardiovascular și spectrului lipidic la tineri”, teză de doctor în medicină, 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 a asocierilor dintre polimorfismele mononucleotidice și factorii 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. **Semnificația teoretică:** constă în testarea utilității polimorfismelor genetice pentru stratificarea populației tinere în contextul riscului cardiovascular, iar evidențele obținute reconfirmă ipoteza determinismului genetic în condiționarea bolilor cardiovasculare. 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:** Relevarea utilității parametrilor clinico-biochimici, precum și a polimorfismelor genetice vor optimiza diagnosticul la etapele preclinice datorită delimitării grupului de 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 моноклеотидных 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, моноклеотидный полиморфизм, генотип. **Область исследования:** Кардиология. **Цель работы** изучить вклад моноклеотидных 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 моноклеотидных 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 моноклеотидным 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 the anthropometric cardiovascular risk factors; researching the spread and intensity of biochemical cardiovascular risk factors; detecting 9 mononucleotide polymorphisms; the statistical estimation of the association between the determined polymorphisms and the studied phenotypic manifestations. **The novelty and the scientific originality** Original data on the rate of obesity and dyslipidemia was obtained in the clinical and molecular-genetic study on 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 risk 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 determined risk. **The implementation of the scientific results:** The scientific results were implemented in the genetics laboratory and University Clinic, Nicolae Testemitanu SUMPh.

LISTA BREVIERILOR

APOB	apolipoproteina B
BCV	boli cardiovasculare
CA	circumferința abdomenului
CA/CC	circumferința abdomenului/circumferința coapselor
CA/T	raportul circumferința abdomenului/talie
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults study Colesterol
CELRS2	cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2
CETP	proteina de transfer al esterilor de colesterol
CV	cardiovascular
DOCK7	dedicator al citokinezei 7
FFA	acizi grași liberi
GALNT2	polipeptide N-Acetilgalactosaminiltransferaza 2
GCKR	enzima reglatoare a glucokinazei
GWAS	studiile de asociere a scanării întregului genom
HDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă
IAP	indicele de aterogenitate a plasmei
IDF	Federația Internațională de Diabet
IL	interleukina
IMC	indicele masei corporale
LDLc	colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă
LIPC	lipaza C de tip hepatic
LIPG	lipaza G de tip endotelial
LPL	lipoprotein-lipaza
NCEP	Programul Național de Educație în colesterol
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	odds ratio, raportul riscului
PCR	reacția de polimerizare în lanț
sdLDLC	lipoproteine cu densitate joasă cu particule mici și dense
SNP	polimorfism mononucleotidic
STEPS	abordarea supravegherii pe pași (OMS)
TAS	țesut adipos subcutanat
TAV	țesut adipos visceral
TC	colesterol total
TG	trigliceride
VLDLC	lipoproteine cu densitate foarte joasă

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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 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], de aceea tot mai mult accentul se pune pe reducerea sau eradicarea impactului factorilor de risc cardiovascular. 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 ai 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 markeri 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

Factorul de risc reprezintă parametrul asociat cu un nivel sporit de incidență a unei boli. Termenul a fost pentru prima dată utilizat de către William B Kannel, fondatorul studiului Framingham, în anul 1961 [5]. Identificarea factorilor de risc CV are o importanță clinică, deoarece majoritatea sunt reversibili, prin urmare, efectele lor pot fi reduse sau eradicate. Prima grupă, factorii de risc convenționali (tradiționali), include: factorii nemodificabili (vârsta înaintată >45 ani la bărbați, >55 ani la femei, istoric familial de boli cardiace precoc, etnia) și cei modificabili (obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, sedentarismul, sindromul metabolic, depresia). Cea de-a doua grupă reprezintă factorii de risc nonconvenționali (netradiționali): proteina C- reactivă, lipoproteina (a), homocisteina și fibrinogenul [6, 7].

În studiul INTER-HEART, realizat în 52 de țări, se atestă că următorii 9 factori de risc cardiovascular potențial modificabili (tabagism, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, obezitate abdominală, consum redus de fructe și legume, hipodinamia, abuz de

alcool și factori psihosociali) sunt responsabili pentru 90% din riscul atribuibil în populație la bărbați și 94% la femei [8].

Având un caracter multifactorial, BCV se produc prin interacțiunea factorilor genetici și non-genetici. Prin urmare, este importantă studierea în ansamblu a interrelației dintre cele două grupe de factori. 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: *ECTIM (Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde)* în Europa [9], *Framingham* în SUA [10], *PROCAM* în Germania [11], *ARIC* și *Northwick Park Heart Study (ENT-II)* în Marea Britanie [12], care au publicat asociații robuste dintre substratul genetic al factorilor convenționali de risc și BCV, dintre care mai frecvent sunt menționate genele metabolismului lipidic. 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 (dislipidemia, obezitatea, hipodinamia, fumatul, hipertensiunea arterială), 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 a scanării 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 (stilul alimentar, sedentarismul, tabagismul, alcoolismul și altele). Progresul tehnico-științific în domeniul analizei genomului a permis studierea interacțiunii dintre polimorfismele genetice, factorii de mediu și factorii comportamentali. Actualmente, identificarea genelor care reprezintă 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 [13].

Un progres considerabil în descoperirea genelor implicate în etiopatogeneza BCV s-a produs începând cu anul 2005, când au fost publicate rezultatele reușite din cadrul secvențierii întregului genom uman și identificării unui număr mare de gene și polimorfisme genetice care influențează apariția și progresul BCV [14, 15], în special polimorfismul mononucleotidic SNP, în contextul studiilor de asociere la nivelul întregului genom *GWAS*

La nivel mondial, cercetătorii preocupați de studierea relațiilor dintre variabilitatea genetică și mediul înconjurător în originile și caracteristicile populațiilor umane și cauzelor, diagnosticelor, tratamentelor și profilaxiei bolilor, sunt întruniți în cadrul Organizației Internaționale *HUGO (Human Genome Organisation)* [16]. O serie de studii în acest sens au fost inițiate drept extindere a cercetărilor epidemiologice populaționale, precum *Framingham Heart Study*, *KORA*, *BOGALUSA*, *FUSION* [17-21]. În prezent, s-au acumulat suficiente dovezi referitor la asocieri ale polimorfismelor genetice cu intensitatea factorilor antropometrici, hemodinamici și lipidici de risc cardiovascular.

Meta-analiza a 32 de studii vizând lipidele plasmatice efectuată de către Folkert Asselbergs *et al.* a stabilit că variabilitatea fenotipică condiționată de polimorfismele incluse în studiu a constituit 9,9% pentru lipoproteine cu densitate înaltă, 9,5% pentru lipoproteine cu densitate joasă, 10,3% pentru colesterol total, și 8,0% pentru trigliceride [22]. Un alt studiu a 249 796 de indivizi, cărora li s-a efectuat scanarea întregului genom, a identificat 18 loci noi asociați cu indicele masei corporale majorat, reconfirmând asocierea cu obezitate pentru 14 loci cunoscuți anterior [23].

Populațiile diferă considerabil în patnul lor genetic. Există determinante genetice ale factorilor de risc cardiovascular comune și specifice anumitor populații. De aceea rezultatele obținute în studiile de asociere de tip *GWAS* în populații europene și asiatice necesită validare în populația Republicii Moldova.

Există puține studii autohtone consacrate geneticii factorilor de risc cardiovascular (Istrati, V., Curocichin, G., Caproș, N., Manea, D., Barbacar, N.) [24, 25] 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.

În contextul celor expuse a fost consemnat următorul **scop**: studierea aportului polimorfismelor mononucleotidice la expresia factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici la tineri.

OBIECTIVE:

1. Studierea factorilor antropometrici de risc cardiovascular: talia, masa corporală, indicele masei corporale (IMC), circumferința abdomenului (CA), circumferința coapselor (CC), raportul dintre circumferința abdomenului și talie (CA/T) și raportul dintre circumferința abdomenului și circumferința coapselor (CA/CC) la tineri.

2. Determinarea factorilor lipidici de risc cardiovascular: colesterol total (TC), LDL-colesterol (LDLc), HDL-colesterol (HDLc), trigliceride (TG), nonHDL-colesterol (nonHDLc), indicele de aterogenitate a plasmei (IAP) 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) la subiecții tineri din Republica Moldova.
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”. Pentru identificarea polimorfismelor mononucleotidice asociate cu parametrii antropometrici și lipidici s-a utilizat resursa *GWAS* Catalog [26]. Genotiparea a nouă polimorfisme mononucleotidice s-a efectuat prin tehnica TaqMan. Analiza statistică a rezultatelor cercetării a fost efectuată prin metodele statistice 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 dislipidemiei 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 markerilor 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 polimorfismelor 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 dislipidemiei 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 (rs629301 (CELSR2), rs12678919 (LPL), rs1532085 (LIPC), rs3764261 (CETP), rs1042034 (APOB), rs4846914 (GALNT2), rs2131925 (DOCK7), rs7241918 (LIPG), rs1260326 (GCKR)) consolidează evidențele care reconfirmă ipoteza determinismului genetic în condiționarea bolilor cardiovasculare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rata înaltă a dislipidemiei în rândul tinerilor supraponderali sau obezi, documentată în studiu, impune necesitatea efectuării unui *screening* genetic, în special la subiecții cu obezitate abdominală. Relevarea utilității parametrilor clinico-biochimici, precum și a markerilor genetici 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”, Catedra de Biologie Moleculară și Genetică Umană.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele esențiale au fost comunicate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național și internațional: Proiect ”The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD” (Iași, Noiembrie 2014), Proiect ”The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD” (Odessa, Ucraina, Noiembrie 2015), Coferința finală a Proiectului ” Rețeaua Est-Europeană de Excelență pentru Cercetare și Dezvoltare în domeniul Bolilor Cronice CHRONEX-RD” (Chișinău, Decembrie 2015), 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, Mai 2016), Conferința Națională de

Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională "Actualități în gastrologie și hepatologie" (Chișinău, iunie 2016), Conferința științifico-practică națională cu participare internațională "Promovarea sănătății – o prioritate a sănătății publice" (Orhei, Iunie 2016), 55th National Congress of Cardiology (Sinaia, România, Septembrie 2016), XVIIth Ukrainian National Congress of Cardiology (Kiev, September 2016), Conferința Științifică anuală IP USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, Octombrie 2016), al 17-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, România, Martie 2017), al 18-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, România, Martie 2018), 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors "MedEspera" (Chișinău, Mai 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

În compartimentul "**Introducere**" este prezentată actualitatea și importanța temei cercetării. Sunt elucidate reperele ce justifică cercetarea realizată. Este formulat scopul și înaintate obiectivele studiului, precum și noutatea științifică, importanța teoretică, valoarea aplicativă și modalitățile de aprobare a rezultatelor.

În **Capitolul 1** s-a efectuat o analiză și sinteză profundă a datelor contemporane din literatura de specialitate în contextul obezității și dislipidemieii prin prisma factorului predispozant ereditar-genetic. Au fost reflectate aspectele epidemiologice, reperele conceptuale fiziopatologice ale BCV în contextul interacțiunii între două grupe de factori - genetici și non-genetici. Se analizează rolul polimorfismul mononucleotidic și impactul asupra factorilor antropometrici de risc cardiovascular și a perturbărilor lipidice. Sunt trecute în revistă rezultatele multor trialuri epidemiologice, în care au fost urmărit factorii de risc în populația tânără, cu elaborarea unui algoritm oportun de diagnostic și abordarea terapeutică individualizată. O atenție deosebită s-a acordat publicațiilor din ultimii 10 ani.

În **Capitolul 2** au fost descrise *design*-ul studiului, metodele de cercetare și investigare ale subiecților, criteriile de includere și excludere pentru cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși și metodele de analiză statistică aplicate. Se descriu exhaustiv metodele

molecular-genetice de detecție a polimorfismului mononucleotidic. Materialul acumulat a fost analizat statistic cu ajutorul programelor STATISTICA v.6, Microsoft Excel și mediul de programare R, utilizând aplicațiile 'ggplot2', 'epitool', 'HardyWeinberg'.

În **Capitolul 3** au fost analizate și prezentate, în figuri și tabele, rezultatele analizei clinico-paraclinice a participanților la studiu. Analiza detaliată a factorilor convenționali de risc cardiovascular a elucidat faptul că fiecare al cincilea subiect a fost supraponderal sau obez (conform criteriilor OMS, Indicele Masă Corp), iar fiecare al treilea manifestă obezitate de tip abdominal (conform circumferinței abdominale), cu precădere în rândul femeilor de proveniență rurală. În rezultatul cercetării a fost stabilit că 46,82% din participanți au avut cel puțin un parametru lipidic modificat, fiind diagnosticați cu dislipidemie.

În **Capitolul 4** au fost prezentate rezultatele studiului molecular-genetic și rezultatele asocierilor dintre frecvențele polimorfismelor mononucleotidice de interes și manifestările fenotipice, validate în populația independentă din Republica Moldova. La o serie de SNP-uri nu s-a reconfirmat asocierea veridică, însă au fost reflectate anumite tendințe statistice veridice.

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

Datele statistice naționale și mondiale atestă o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular în rândul populației tinere (18-30 ani) [27-30], precum și producerea tot mai frecventă a evenimentelor cardiace fatale la persoanele nediagnosticate anterior cu maladii cardiovasculare [31-33]. Există studii epidemiologice consacrate factorilor convenționali de risc cardiovascular în perioada copilăriei [34], precum și la vârsta de adult [35], profilul acestora la tineri fiind insuficient documentat. Această vârstă prezintă interes științific, deoarece 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, lipsei timpului liber suficient pentru o alimentație regulată și echilibrată, reducerii timpul dedicat activităților fizice și a duratei somnului de noapte potențează susceptibilitatea pentru obezitate, urmată de toate consecințele ei morbide [36-38]. În această perioadă pot surveni așa evenimente ca părăsirea mediului familial, inițierea studiilor universitare, implicarea profesională în câmpul muncii, schimbarea statutului marital, toate acestea contribuind la o stare de vulnerabilitate a tinerilor în contextul factorilor comportamentali de risc [39]. Tinerii tind să nu apeleze la serviciile medicale, deoarece la etapa inițială ei sunt asimptomatici. De aceea este decisivă delimitarea grupului pacienților cu risc cardiovascular sporit la etapa presimptomatică, în scopul implementării strategiilor profilactice timpurii.

1.1 Aspecte epidemiologice ale factorilor de risc cardiovascular

Astfel, analizând minuțios rezultatele primului studiu național *STEPS* [40] consacrat evaluării factorilor de risc pentru bolile cronice netransmisibile, prin inițiativa globală a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) putem conchide că populația Republicii Moldova duce un mod de viață nesănătos. Rezultatele studiului arată că 56% din populație este supraponderală, 23% din subiecți fiind obezi, iar 29,4% din populație prezintă nivelul seric al colesterolului total depășind valorile de referință. Astfel se explică locul de frunte al Republicii Moldova printre țările din Europa la capitolul mortalității cauzate de bolile cardiovasculare [41].

Datele epidemiologice cu privire la obezitate variază în funcție de populații și de criteriile aplicate în cercetare, însă, indiferent de criteriile utilizate pentru identificare, prevalența acestui fenomen a atins cote alarmante, în special ținându-se cont de riscurile emergente pentru bolile cardiovasculare [27, 28, 42, 43].

Obezitatea reprezintă o condiție complexă cu implicări medicale, sociale, culturale și morale. Din definiția OMS, obezitatea și supraponderabilitatea reprezintă acumularea excesivă a țesutului adipos, exprimată clinic prin indicatori specifici ca indicele masei corporale, care corespunde procentului de grăsime corporală și circumferința abdominală care reprezintă obezitatea abdominală [44].

Conform datelor OMS (2016), la nivel global, numărul persoanelor care suferă de obezitate s-a triplat, iar peste 650 mln de adulți erau obezi și peste 340 de mln de copii și adolescenți (5-19 ani) erau supraponderali sau obezi [44]. S-a observat o prevalență mai mare a obezității în rândul populației afro-americane, comparativ cu cea caucaziană. În pofida prevalenței sporite la afro-americani și povara factorilor de risc CV vădit agravată [45], se atestă o corelație mai robustă dintre IMC și factorii de risc CV la caucazieni, sugerând o influență mai puternică a obezității asupra factorilor de risc CV la aceștia [20]. Subiecții sud-asiatici, chinezii și afro-americani manifestă diabet zaharat mai frecvent, la o vârstă mai precoce și la un IMC mai mic comparativ cu europoizii [46].

Autorii studiului realizat în țările în curs de dezvoltare au demonstrat că prevalența obezității la subiecții tineri variază de la 2,3% la 12,0%, iar supraponderabilitatea a atins valoarea de 28,8% [47]. Aceste date ajung să fie în conformitate cu rezultatele din țările dezvoltate, unde estimările actuale ale prevalenței supraponderabilității/obezității variază de la 22 la 35% printre subiecții cu vârsta cuprinsă între 18-23 de ani din Marea Britanie și din SUA [33]. Peltzer K *et al.* au realizat un studiu cu implicarea a 15 746 de studenți din 22 de universități din țări diferite cu vârsta medie de 20,8 ani. Aceștia au constatat faptul că 22% dintre subiecții tineri au fost supraponderali/obezi, 24,7% - bărbați și 19,3% - femei [37]. Un studiu recent, realizat în Italia, care a cuprins 734 de studenți, cu vârsta medie de $21,5 \pm 2,9$ a stabilit că ponderea bărbaților supraponderali (24,2%) și obezi (4,2%) era mai mare decât la femei (13,2% - supraponderale și doar 0,3% obeze) [48]. În Rusia prevalența obezității în rândul tinerilor cu vârsta medie $20,1 \pm 1,9$ a fost 3,7 %, iar 24,4 % din participanți erau supraponderali [37]. Ana Belén Cutillas *et al.* au evaluat parametrii antropometrici a 223 de studenți cu vârsta medie de $21,4 \pm 2,7$ ani, iar analiza efectuată atestă faptul că 9,3 % dintre participantele feminine erau supraponderale, iar 0,9% erau obeze, pentru bărbați această cifră era mult mai mare în cazul supraponderabilității (24,2%) și 4,2% - pentru obezitatea masculină [49]. Autorii studiului care au evaluat 968 de studenți din Brazilia au raportat date alarmante în acest context. A fost stabilit că ponderea bărbaților supraponderali/obezi a constituit 39,1% / 12%, iar la femei 23,7% erau supraponderale și 6,7% erau obeze [50]. În Mexic, evaluând 620 de studenți tineri cu vârstele

cuprinse între 18-24 de ani, au fost raportate următoarele rezultate: prevalența obezității masculine – 10,6%, iar obezității feminine i-a revinit 11,1% [51].

În Republica Moldova, prevalența obezității, estimată după indicele masei corporale (IMC) constituie 14,9% conform raportului consacrat bolilor netransmisibile în cadrul populației adulte (OMS, 2014) [52]. Studiul STEPS realizat în Republica Moldova a relevat că fiecare al șaselea respondent era supraponderal, iar 22,9% - obezi. Proporția femeilor obeze (28,5%) era de 1,6 ori mai mare decât a bărbaților (17,8%). Valoarea medie IMC înregistrat a fost de 26,6 kg/m². În cadrul studiului național de supraveghere, privind bolile netransmisibile efectuat în grupul subiecților cu vârstele cuprinse între 18-29 ani, valoarea medie IMC a constituit 23,9 [40].

1.2. Caracteristica factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici

Rolul obezității în calitate de factor de risc cardiovascular este incontestabil, precum și aportul nefavorabil în cadrul hipertensiunii arteriale și a sindromului metabolic [53, 54]. Analizând profilul lipidic al persoanelor obeze, deseori se atestă o dislipidemie aterogenă, care reprezintă un factor independent de risc pentru boli cardiovasculare, sindrom metabolic și diabet zaharat tip 2 [55, 56].

Cele mai importante proiecte epidemiologice europene consacrate prevenției cardiovasculare sunt studiile EuroAspire I, II, III [57-59] care au demonstrat ineficiența controlului a trei factori de risc major pentru BCV – fumatul, dislipidemia și HTA.

În ultimii ani, creșterea epidemică a prevalenței obezității în rândul tinerilor devine o adevărată povară socio-economică pentru sănătatea publică [33, 60]. Studiul cu implicarea a 3000 de participanți cu vârstele cuprinse între 15-34 ani a relevat că obezitatea accelerează progresia aterosclerozei coronariene atât la adolescenți, cât și la adulți [61]. Markus Juonala *et. al* au analizat datele a 4 studii longitudinale (*Bogalusa Heart Study* condus în SUA [62], *Muscatine Study* – SUA [63], *Childhood Determinants of Adult Health Study* din Australia [64] și *Cardiovascular Risk in Young Finns Study* din Finlanda [65]) și au dovedit că obezitatea/supraponderabilitatea din copilărie prezintă valoarea predictivă certă pentru dislipidemie, diabet zaharat de tip 2, hipertensiune și ateroscleroză la maturitate. Datele au arătat, de asemenea, că persoanele care au avut IMC normal în copilărie dar care au devenit obeze ca adulți au avut profiluri de risc cardiovascular nefavorabile, în timp ce acei care au fost supraponderali sau obezi în copilărie, dar care au devenit non obezi ca adulți, manifestau un profil de risc cardiovascular similar persoanelor care nu au fost niciodată obeze [66].

Ashwell M. și colab. au realizat un reviu sistematic și o meta-analiză a 300 000 adulți din diferite grupuri etnice consacrat puterii de predicție a diversilor parametri antropometrici (raportul circumferința abdomenului/talia, circumferinței abdomenului separat) pentru riscul

cardiometabolic, ulterior au fost elucidate dovezi statistic veridice în favoarea raportului circumferința abdomenului/talie în comparație cu CA și IMC pentru ambele sexe, în calitate de factor de risc cardiovascular. În baza rezultatelor cercetării, autorii susțin că acest indicator antropometric poate fi utilizat pentru *screening*-ul populației, fiind unul foarte econom și pe larg accesibil [67]. Grupul de autori care au realizat meta-analiza a 10 studii au găsit suficiente dovezi statistice și pledează, la fel, în favoarea puterii semnificative de predicție a raportului circumferinței abdomenului/talie în comparație cu IMC pentru delimitarea persoanelor cu factori de risc cardiovascular [68]. Raportul circumferințelor abdomenului/coapsă s-a dovedit a fi discriminativ mai sigur în predicția scorului de calcinare a arterelor coronare, în comparație cu IMC sau CA [69], cu valori distincte de predicție în dependență de sex [70]. Cu toate acestea, posesorii unui IMC de risc în copilărie au prezentat un risc sporit pentru BCV la maturitate, iar corelațiile fiind mai robuste la băieți decât la fete [71]. Talia poate fi considerat un parametru independent care influențează nefavorabil riscul BCV [72]. În studiul a 37 674 locuitori din S.U.A, aparent sănătoși, cu perioada medie de urmărire 17,4 ani au fost reflectate dovezi consistente în favoarea puterii semnificative de predicție a parametrului IMC de risc pentru cardiopatia ischemică. S-a constatat că riscul pentru cardiopatia ischemică este asociat cu $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ atât în adolescență, cât și la maturitate [73]. Analiza a patru studii prospective de cohortă, cuprinzând 6328 de participanți, care vizau determinarea IMC atât în copilărie, cât și la adulți, cu durata medie de monitorizare de 23 ani, a constatat că copiii supraponderali sau obezi care au rămas obezi la vârsta de adult au prezentat risc crescut de hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroza arterelor carotide. Riscurile acestor consecințe nefavorabile în rândul copiilor supraponderali sau obezi, care au devenit normoponderali la maturitate, au fost similare cu ale celor din rândul persoanelor care nu erau obeze [74]. Există dovezi că IMC la adolescenți este asociat în mod independent și coerent cu dezvoltarea cardiopatiei ischemice [75]. Controlul pe termen lung al IMC, începând cu perioada copilăriei poate fi important în vederea reducerii riscului de a dezvolta cardiopatie ischemică [76].

Dislipidemia se consideră unul dintre factorii de risc cardiovasculari modificabili cu efect patogenetic nefavorabil dovedit în cardiopatia ischemică [77]. Dislipidemia se definește drept alterațiuni complexe calitative și cantitative ale profilului lipidic care se manifestă prin majorări sau scăderi ale concentrațiilor lipidelor sangvine. În practica medicală termenul este limitat la hiperlipidemiile care sunt însoțite și de scăderea HDLc.

Examele de laborator asupra spectrului lipidic al populației rurale din Republica Moldova încadrate în studiul CINDI au constatat că 32,5% de persoane prezentau hipercolesterolemie și 13,9% aveau nivele reduse de HDLc [78, 79].

Nivelul seric redus de HDLc se consideră un factor de risc independent pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice și începând cu anii '80 ai secolului trecut este utilizat pentru estimarea riscului cardiovascular [35]. HDLc prezintă un interes deosebit datorită efectelor antiaterogene, antinflamatorii și antitrombotice [80], precum și datorită stimulării sintezei oxidului nitric în endoteliul vascular [81]. Rezultatele meta-analizei a 1455 de pacienți au elucidat că atât nivelul scontat de LDLc (factor incontestabil de risc cardiovascular), cât și creșterea concentrației de HDLc în timpul tratamentului cu statine au fost predictorii independenți pentru progresia aterosclerozei coronariene. În concluzie, dovezile indică că concentrațiile scăzute de HDLc sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut, inclusiv atunci când LDLc este redus sub 1,7 mmol/l (70 mg/dl) cu statine. Prin urmare, majorarea nivelului seric de HDLc reprezintă strategia terapeutică crucială pentru reducerea riscului CV [82]. HDLc are proprietăți antiaterosclerotice și nivelul plasmatic redus al acestuia este strâns corelat cu riscul pentru cardiopatie ischemică [51]. Riscul sporit pentru boli cardiovasculare prin intermediul nivelului redus de HDLc există indiferent de nivelul de LDLc [83]. Analizând rezultatele studiului axat pe asocierea dintre nivelul seric de HDLc în populația de tineri și copii și riscul cardiovascular, s-a stabilit o interrelație inversă dintre HDLc și ateroscleroza preclinică, precum și calcinatele arterelor coronariene [84, 85].

Indicele de aterogenitate plasmatică

Dislipidemia, în calitate de factor de risc cardiovascular tradițional a fost confirmată în multiple studii derulate după studiul multipopulațional Framingham. Deși există o serie de biomarkeri (LDLc, colesterolul total, trigliceridele, HDLc precum și nonHDLc) care de-a lungul anilor de studii și-au confirmat potențialul de utilitate în pronosticul și tratamentul acestei maladii pandemice, savanții continuă studiile care ar descoperi și valida biomarkeri inediți, cost-eficienți și neinvazivi. Indicele aterogenic plasmatic (IAP) este un marker actual al aterogenității, instrument de evaluare a aterosclerozei subclinice și a riscului cardiovascular. Acesta se calculează în baza concentrațiilor TG și a HDLc [86]. Rezultatele tranșante din studiile recente sugerează că, deoarece IAP este o metodă ușor de aplicat, ieftină și, cel mai important, o metodă neinvazivă, aceasta poate fi aplicată atât în diagnosticul de ateroscleroză asimptomatică, cât și în tratamentul precoce al dislipidemiei. Identificarea indivizilor din grupul de risc foarte înalt pentru comorbiditățile dislipidemiei este esențială cu scop de a beneficia de programele de profilaxie timpurie.

Shiwei Shen *et al.* analizând datele a 27 824 de pacienți au stabilit o asociere puternică dintre IAP și diametrul particulelor LDLc [87], iar odată cu elevarea AIP crește și proporția de

particulele mici și dense LDLc (sdLDLc) [88]. sdLDLc este o subclasă a fracției LDLc cu densitate mare și dimensiune mică și este recunoscut cu vehemență drept factor de risc cardiovascular, cu acțiune proaterogenă [89-91]. Deși la unii participanți ai studiului derulat în 2014 de către Hoogeveen RC *et al.* concentrația serică LDLc era în intervalul de referință, aceștia au dezvoltat boli cardiovasculare [88], dar mecanismul fiziomodificat rămâne a fi ambiguu, se presupune însă că cauza ar fi conținutul sporit de sdLDLc, din contul concentrației plasmatice mărite ale trigliceridelor [92]. sdLDLc este mai susceptibil la oxidare, potențând permeabilitatea vasculară și reprezintă un substrat optimal pentru celulele spumoase în comparație cu LDLc. Deoarece sdLDLc nu sunt măsurate direct, AIP care este markerul funcțional al LDLc care poate fi folosit în practica clinică [93]. Mai mult ca atât, din 2002, NCEP (National Cholesterol Education Program) a inclus sdLDLc în lista biomarkerilor pentru bolile cardiovasculare [94]. Deși există dovezi elocvente care pledează pentru IAP în cadrul identificării aterogenității plasmatice, sunt necesare studii clinice multicentrice care conțin un număr mai mare de pacienți [95].

Etiopatogenia obezității și a dislipidemiei

Obezitatea este o boală heterogenă care apare la interacțiunea dintre factorii biologici, ambianțiali, precum și cei comportamentali, ceea ce conduce la un bilanț energetic pozitiv [96, 97]. Bilanțul energetic este format din aportul de energie, arderea și stocarea energiei. Energia este obținută prin consumul de nutrienți care conțin calorii, și anume proteine, carbohidrați și grăsimi, precum și alcoolul. Energia este consumată prin intermediul a 3 procese metabolice: rata metabolică de repaus, efectul termic al alimentelor și cheltuieli energetice dependente de activitatea fizică [98]. Rata metabolică de repaus reprezintă cantitatea de energie utilizată de organism la activitățile metabolice în stare repaus fiziologic. Efectul termic al alimentelor (8% - 10% din consumul total de calorii) este interpretat drept energia utilizată pentru digestia și metabolizarea alimentelor ingerate. Energia consumată prin activitatea fizică este cea mai variabilă și s-a demonstrat a fi proporțională cu durata activității fizice efectuate [98]. Modificările ponderale apar atunci când este perturbată balanța energetică, aportul caloric și cheltuielile cu energia sunt inegale [98]. Prin urmare, aportul de energie care depășesc cheltuielile contribuie direct la un echilibru energetic pozitiv care conduce la supraponderabilitate și obezitate, cu predominarea masei țesutului adipos [99].

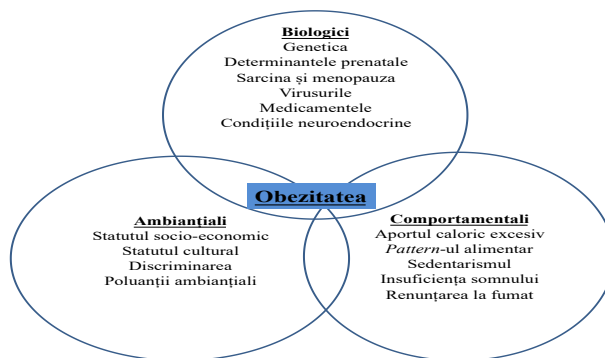


Fig.1. Obezitatea, o maladie multifactorială, care este rezultatul interacțiunii factorilor biologici, ambianțiali și comportamentali [96].

Indicele masei corporale rămâne un instrument validat și convenient pentru aprecierea obezității. Deși există o corelație directă și puternică între IMC și adipozitatea corporală măsurată în populația generală, la unii indivizi, IMC nu oferă o evaluare exactă a adipozității și distribuției țesutului celulo-adipos [100]. Halterofilii, de exemplu, ar putea avea un IMC mare, dar procentul de țesut adipos scăzut datorită masei musculare masive, în schimb, persoanele în etate care prezintă sarcopenie semnificativă ar putea avea un IMC normal, dar un procent relativ mare de adipozitate. În rezultatul multiplelor studii epidemiologice s-a constatat că nu fiecare individ obez dezvoltă BCV, unii având chiar un risc minimal pentru BCV și metabolice datorită anumitor factori de protecție. Prin urmare au fost inițiate cercetări științifice consacrate distribuției țesutului adipos, demonstrând că distribuția acestuia, precum și dimorfismul sexual joacă un rol clinic esențial în etiopatogeneza bolilor cardiometabolice [101]. O studiere comprehensivă a particularităților distribuției adipoase elucidează parțial heterogenitatea riscurilor asociate comorbidităților obezității [102]. Țesutul adipos demult nu mai reprezintă un organ pasiv de stocare a lipidelor, ci un organ endocrin complex și heterogen cu celule înalt specializate secretante de adipocitokine și alte substanțe vasoactive care pot influența riscul cardiometabolic [103]. Vague (1956) a fost primul care a delimitat tranșant 2 tipuri de obezitate: androidă (tip masculin) cu depuneri adipoase preponderent în partea superioară a corpului (abdomen) și ginoidă (tip feminin) cu acumulare de țesut celulo-adipos în regiunea gluteofemorală. Rezultatele cercetării au constatat asocieri semnificative dintre distribuția de tip android și bolile cardiovasculare [104], ulterior *pattern*-ul masculin (determinat de CA sau CA/CC) a fost recunoscut cu vehemență drept factor predictor al maladiilor CV [105, 106].

Un grup de autori a constatat că obezitatea centrală, în special țesutul adipos visceral (TAV), conferă un risc sporit pentru complicații cardiometabolice, în timp ce obezitatea de tip

ginoid manifestă proprietăți potențial protective [107-109]. Diferențele sex-dependente în conjunctura riscului cardiometabolic pot fi parțial explicate prin volumul TAV care predomină la bărbați față de femei [110]. Țesutul adipos subcutanat (TAS), precum și TAV sunt depozite adipoase distincte care pot fi cuantificate prin tehnici radiografice avansate, cum ar fi tomografie computerizată (TC) și imagistică prin rezonanță magnetică [109]. Rezervele țesutului adipos subcutanat (TAS) stochează > 80% din greutatea corporală totală în organism. Tot mai mare interes științific prezintă studiul țesutului subcutanat abdominal, gluteal și femural. La om, depunerile subcutanate intra- și retroperitoneale reprezintă 10-20% din greutatea corporală totală în cazul bărbaților și 5-10% la femei. Țesutul adipos visceral (TAV) intraperitoneal sunt asociate cu organele digestive și includ omentul mezenteric și epiploic.

În acest sens, având în vedere legăturile cruciale dintre obezitatea viscerală și procesul atero-inflamator, este posibil ca ținta programelor de intervenție să devină reducerea circumferinței abdomenului, în loc de masă corporală, ceea ce poate oferi o evaluare net superioară a eficacității de intervenție profilactică [110]. Mathieu *et al.* au stabilit că deși subiecții care și-au modificat radical stilul de viață în favoarea exercițiilor fizice exercitate cu regularitate au obținut rezultate aparent modeste la reducerea masei corporale (IMC a fost redus de la 33 la 31 kg/m²), reducerea conținutului de grăsime viscerală a fost substanțială (66%) [110].

Există diferențe incontestabile etnice și gen-specifice în distribuția adipozității viscerale. De exemplu, indienii din Asia sunt mult mai predispuși să dezvolte obezitate viscerală (abdominală) în comparație cu populația caucaziană și cea negroidă în pofida valorii similare sau chiar mai mică a circumferinței abdomenului [111]. În studiile care au investigat eritabilitatea TAV estimări au variat de la 42% la 56%, iar pentru SAT a fost de 42%, indicând faptul că o parte importantă din variabilitatea acestor trăsături este familială [112].

Dislipidemia este o maladie cardiovasculară polifactorială cu o componentă genetică importantă. Ateroscleroza omului modern este o problemă actuală, dificil de ținut sub control din punct de vedere medical, fiind o moștenire genetică silențioasă și periculoasă lăsată de strămoși [113], astfel că necesitatea unui program de prevenție este justificat având în vedere impactul acestor maladii asupra societății noastre. Instalarea și progresia aterosclerozei se poate produce fulminant sau insidios, în funcție de prezența sau absența mai multor factori de risc. Factorii de risc cardiovascular convenționali, precum și cei recent descoperiți (non-convenționali) determină ateroscleroza prin inducerea disfuncției endoteliale. Riscul de a dezvolta disfuncție endotelială crește odată cu numărul factorilor de risc documentați. Disfuncția endotelială reprezintă scăderea sintezei de oxid nitric cu instalarea unui dezechilibru între factorii de relaxare și cei de contracție vasculară. Disfuncția vasomotorie apare până la constituirea

structurală a aterosclerozei, contribuind la rigiditatea vasculară, cu efecte nemijlocite asupra funcției cardiace. Endoteliul reprezintă punctul esențial în controlul tonusului vascular și funcționează în calitate de senzor și transmițător, care mediază hemodinamica, modificările endocrine și efectul aterogen al tensiunii arteriale. Disfuncția endotelială reprezintă legătura dintre factorii de risc cardiovascular și debutul procesului proaterogen. Ateroscleroza reprezintă un proces complex, dinamic, determinat de combinația dintre disfuncția endotelială, inflamație și tromboză. Prin urmare, modificarea patologică la nivel de endoteliu vascular precede inflamația la nivelul plăcii ateromatoase, ceea ce potențează complicarea acesteia cu eroziune sau ruptură, consecințele fiind deseori ireversibile [88]. Este dovedit faptul că procesul aterogenezei începe încă din copilărie, astfel că identificarea timpurie a procesului aterosclerotic poate contribui la prevenirea sau întârzierea dezvoltării bolilor cardiovasculare [113].

Analizând observațiile menționate anterior, putem constata că distribuția țesutului adipos în organism este asociată cu specificul dereglărilor metabolismului lipidic. Cele două depouri de țesut adipos TAV și TAS, au funcția de capturare și depozitare a acizilor grași liberi (FFA) [108,109]. Excesul de FFA este influențată în mod direct evoluția dislipidemiei. Acizii grași liberi, fiind eliberați din țesutul adipos în mod excesiv, în special la subiecții cu obezitate centrală, sunt stocați în ficat, ceea ce conduce la intensificarea producției de TG și a secreției de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), cu reducerea consecutivă a concentrației de HDLc și sporirea concentrației de LDLc. În mod adițional, excesul de FFA potențează stresul oxidativ [152]. Radicalii liberi de oxigen produși pot activa diferite căi ce pot induce debutul dislipidemiei. Eliberarea sporită de FFA din țesutul adipos este însoțită de reducerea capturării lor de către țesutul muscular. Rezultatul final este aflusul sporit de FFAs în ficat, care la rândul său exacerbează procesele proaterogene. Schimările specifice ale profilului lipidic și ale lipoproteinelor includ majorarea concentrațiilor de TG din VLDL, diminuarea concentrațiilor de HDLc și formarea particulelor mici și dense de lipoproteine cu densitate joasă (sdLDL), care rezultă într-un profil dislipidemic foarte aterogen, sporind riscul de patologii cardiovasculare. Particulele LDL mici și dense sunt mai aterogene, decât particulele LDL mai mari și plutitoare, din cauza că primele sunt mai toxice pentru endoteliu, penetrând mai ușor prin membrana bazală endotelială având și susceptibilitate înaltă la oxidare [110].

Puține studii autohtone au fost 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 bolilor CV. Demararea studiului pe marginea acestui subiect este importantă deoarece populația Republicii Moldova este insuficient cercetată și descrisă.

Studierea substratului genetic în rândul tinerilor este deosebit de oportună deoarece durata expunerii la influențele comportamentale și la factorii de mediu este mai redusă, oferind posibilitatea detectării componentei genetice "pure" a factorilor de risc, ultimii fiind considerați drept indicatori predictori pentru vârsta adultă, prin urmare pot fi urmăriți începând cu perioada copilăriei [113].

1.3. Genetica factorilor de risc cardiovascular antropometrici și lipidici

Impactul componentei genetice și al mediului ambiant pentru asocierea BCV rămâne o arie de interes științific și aplicativ. Tot mai multe cercetări autohtone au fost consacrate investigării substratului genetic al BCV. Odată cu dezvoltarea noilor tehnologii de genetică moleculară a devenit posibilă genotiparea unui număr important de polimorfisme și asocierea acestora cu o serie de factori de risc implicați în obezitate și dislipidemie. Analiza polimorfismului genetic sugerează noi mecanisme patogenetice pentru BCV și ne putem aștepta ca studierea acestor factori de risc să ne ajute la o mai bună abordare terapeutică și de prevenire a acestora [114-118].

Prin noile metode de secvențiere și analiză a genomului uman s-a descoperit că aproape fiecare boală are componente genetice constitutive sau dobândite. Astfel că mecanismul oricărei afecțiuni poate fi mai ușor înțeles dacă identificăm configurația genomică aflată la baza predispoziției obezității și dislipidemiei, care declanșează BCV și determină un fenotip clinic specific. Interacțiunea dintre factorii ambianțiali și factorii genetici asociați acestor boli este foarte complexă ceea ce face dificil de cuantificat contribuția fiecărui dintre acești factori.

Dezvoltarea tehnicilor de genetică moleculară a permis detecția unor markeri importanți în patogeneza BCV. În acest sens există identificate o serie de gene și polimorfisme genetice care influențează apariția și progresul BCV. Datele din literatură sunt foarte variate și controversate ceea ce face ca în prezent să nu existe un panel de teste genetice disponibile specialiștilor prin care să se poată cuantifica riscul genetic asociat BCV.

În scopul cercetării substratului molecular-genetic al factorilor de risc cardiovascular, Hong Y *et al.* au demarat un studiu pe 289 perechi de gemeni vârstnici din *Swedish Adoption/Twin Study of Aging* (52-85 ani), dintre care 140 perechi au crescut separat. Au fost evaluați următorii parametri: IMC, trigliceridele, HDLc, tensiunea arterială sistolică și alții. Autorii au dovedit că toți parametrii sunt influențați de un factor genetic comun, în timp ce doar trigliceridele și HDLc sunt influențate de factorul ambianțial individual. A fost demonstrat că factorul genetic influențează în mare măsură IMC și, mai puțin trigliceridele și HDLc [119].

O altă cercetare, axată pe studierea agregării familiale a factorilor de risc cardiovascular cu participarea a 1239 indivizi din 309 familii participante la *Quebec Family Study*, a testat

ipoteza efectelor pleiotrope genetice și/sau a factorilor ambianțiali în contextul obezității abdominale și lipidelor serice. A fost evaluată asemănarea familială intercaracteristică între patru indicatori ai obezității corporale și cinci indicatori ai lipidelor sanguine. Testele de probabilitate au demonstrat asocierea semnificativă ($P < 0,05$) între obezitatea abdominală și toți parametrii lipidici cu excepția colesterolului total. Rezultatele studiului sugerează, că ipoteza pleiotropiei genetice nu poate fi exclusă, însă factorii ambianțiali sunt mai importanți decât genele comune în determinarea covariației între obezitatea de tip abdominal și concentrațiile lipidelor serice [120].

Dislipidemia, în calitate de factor de risc cardiovascular tradițional a fost confirmată în multiple studii derulate după studiul multipopulațional Framingham, unde au fost publicate asociații genetice ale factorilor convenționali de risc și bolile cardiovasculare, dintre care mai frecvent genele metabolismului lipidic: apolipoproteinelor, receptorilor de legare alipoproteinelor și enzimelor metabolismului lipidic [10]. În urma studiilor de tip *GWAS* s-au detectat peste 100 loci asociați cu una sau mai multe manifestări fenotipice lipidice. Scopul studiilor genetice în vederea cercetării lipidelor serice rezează predicția apariției dislipidemiilor și reducerea prevalenței bolilor cardiovasculare [121]. Asselbergs și colab. în cadrul unei ample meta-analizei (32 de studii) au stabilit că variabilitatea fenotipică condiționată de polimorfismele incluse în studiu a constituit 9,9% pentru HDLc, 9,5% pentru LDLc, 10,3% pentru colesterol total și 8,0% pentru trigliceride [22]. În scopul investigării interacțiunilor genă-mediu prin testarea locusurilor de variabilitate asociate cu sensibilitatea individuală la mediul / stilul de viață a fost demarată o cercetare pe un eșantion de 1 720 perechi de gemeni monoziți, lotul de replicare fiind de 1 261. Au fost genotipate 2,5 milioane de SNP-uri și apreciate fracțiile lipidice serice pentru ambii gemeni. Putem deduce că variabilitatea individuală se datorează sensibilității individuale față de mediul sau față de stilul de viață și nu de alte gene care interacționează, deoarece gemenii monoziți sunt în mod substanțial genetic identici la nivelul secvenței. A fost prezentată o scanare la nivelul întregului genom a locilor asociați cu diferențe intra-perechi a nivelor lipidelor serice și ale apolipoproteinelor. S-a relevat un locus asociat cu diferențe intra-pereche privitor la HDLc, în gena SRGAP2 (rs2483058), în care gemenii purtători de alela C sunt mult mai sensibili la factorii de mediu în dezvoltarea dislipidemiei ($p = 3,98 \times 10^{-8}$) [122].

În studiile bazate pe familii, manifestările fenotipice similare între rude reproduc informația privind contribuția generală a genelor în variația caracteristicilor clinice. Pentru studiile familiale sunt importante loturile mari, în special în cazurile în care este necesară compararea transmiterii ereditare între subgrupuri de tineri și vârstnici, femei și bărbați [123].

Studiile bazate pe familii și gemeni, confirmă informația privind arhitectura substratului genetic al variațiilor plasmatice de HDLc, impactul genetic fiind estimat la 40-60% [124]. Singh

et al. au dovedit că sexul, vârsta, obezitatea, fumatul, alcoolul, dieta, activitatea fizică au capacitatea de a influența concentrațiile de HDLc [125].

Rezultatele studiilor finalizate în ultimile 3 decenii au dovedit că substratul genetic al variațiilor de concentrație a HDLc este complex. Variația HDLc poate purta un caracter monogenic, de mediu, însă, în cele mai multe cazuri, rezultă din acțiunea a mai multor gene (poligenică), a factorilor de mediu, precum și din interacțiunile lor (multifactorială) [126].

Analiza datelor scanării întregului genom la peste 100 000 de indivizi de proveniență europeană pentru detectarea polimorfismelor asociate cu lipidele plasmatice a identificat 95 de loci asociați în mod statistic semnificativ ($p < 5 \times 10^{-8}$), dintre care 59 ating nivelul de semnificație genomică pentru prima dată. Autorii studiului au descoperit mai mulți loci primar depistați asociați cu lipide plasmatice, care sunt, de asemenea, asociați cu cardiopatia ischemică. Luate împreună, aceste constatări pot oferi baza pentru dezvoltarea unei bune înțelegeri a substratului biologic al metabolismului lipoproteinelor și a identifica noi oportunități terapeutice pentru prevenirea bolilor cardiovasculare [127] prin perfectarea sistemelor de estimare a riscului cardiovascular prin includerea componentei de risc condiționate genetic [24].

Deși se descoperă diferite evidențe particulare și generale de asociere, se conturează ideea că mecanismele de realizare a căilor patogenetice încă urmează a fi descoperite [94]. Metodologia de analiza a mecanismelor patologice la nivel molecular, prin asocierea directă sau indirectă dintre polimorfismul mononucleotidic, locusul acestuia și efectul biologic, permite identificarea căilor metabolice care conferă susceptibilitate. De exemplu, în cazul afecțiunilor arterelor coronariene a fost stabilit că șase căi metabolice, ce implică proteinele genelor ce au inclus peste 100 mii de SNP-uri, au fost susceptibile (valoarea P ajustată după Bonferroni $<0,05$), dintre care metabolismul glicerolipidic [128], cu implicarea proteinelor unor astfel de gene precum Lipase C (LIPC), Lipase G (LIPG) etc. Aceeași cale metabolică a fost evidențiată și în alt studiu, bazat pe setul de date din Studiul Framingham [129]. Similar, calea metabolică glicozaminoglicanică poate servi ținta studiilor [128], fiind identificată și în urma analizei datelor din Helsinki Heart Study [130], incluzând astfel de proteină precum GALNT2 etc.

Teslovich, T.M et al. au testat variantele genetice comune asociate cu lipidele plasmatice la peste 100.000 de indivizi de origine europeană. În cercetarea realizată s-au raportat 95 de loci cu asociație semnificativă ($P < 5 \times 10^{-8}$), printre care 59 prezentând o asociere semnificativă la nivelul întregului genom uman primar documentată. Locii descriși contribuie nu doar la variațiile normale ale trăsăturilor lipidice, ci și la fenotipurile lipidice extreme și au un impact asupra trăsăturilor lipidice în trei populații non-europene (Asia de Est, Asia de Sud și afro-americieni). Cercetătorii au validat în premieră o genă asociată robust cu caracterele lipidice -

GALNT2, care face parte din familia GalNAc-transferazelor, în cadrul procesului de biosinteză a oligazaharidelor. Autorii au furnizat asocieri statistice semnificative și pentru următoarele polimorfisme genetice: CELSR2, LPL, CETP, APOB, DOCK7, GCKR [144].

Willer C.J și colaboratorii au raportat rezultate valoroase din cadrul studiului consacrat eritabilității lipidelor plasmatiche. Pentru a identifica locii noi și pentru a valida locii cunoscuți care influențează aceste lipide, s-au examinat 188.577 de indivizi. S-au identificat și adnotat 157 de loci asociați cu nivelele de lipide la $P < 5 \times 10^{-8}$, incluzând 62 de loci care nu au fost documentați anterior la om. Autorii au constatat asocieri semnificative dintre GCKR și nivelul TG, CETP și HDLc, precum și dintre DOCK7 și nivelul LDLc [145].

Totodată, datele au demonstrat asocierea și cu alte patologii, de exemplu, boala Alzheimer, boala Huntington, boala ficatului gras non-alcoolic și altele [131, 132], ce se poate explica prin efectul pleiotropic și interacțiuni epistatice dintre locii implicați [133].

Toate studiile menționate au fost bazate pe datele obținute din studii de tip GWAS, însă nu au fost replicate pe diverse populații, pentru confirmarea sau corectarea asocierii lor cu factorii de risc sau patologia cardiovasculară. Necesitatea validării acestor în studii interetnice sau populații mixte este determinată și de faptul că pe de o parte se caută analiza legăturii dintre polimorfismul particular și efectul său biologic [134], iar pe de altă parte, se dezvoltă metodologii de validare a studiilor GWAS pentru stabilirea țintelor terapeutice [135].

Găsirea unor gene care să reflecte contribuția componentei genetice în BCV este un obiectiv important al cercetătorilor în domeniu. Folosirea acestor gene împreună cu grupul factori de risc cardiovascular poate duce la îmbunătățirea substanțială a modului prin care poate fi anticipată apariția și dezvoltarea BCV. Pe baza acestor programe pot fi constituite programe de screening și prevenție în populație [131]. În continuare, este necesar un efort considerabil pentru a determina cum, din perspectiva practică a medicinei bazate pe dovezi, prin perfectarea sistemelor de estimare a riscului cardiovascular prin includerea componentei genetice de risc [24], este posibil de a identifica pacienții la etapele timpurii de manifestare a patologiilor și implementarea personalizată a terapiilor în cazul BCV [127, 131].

În baza analizei surselor bibliografice au fost formulate scopul și obiectivele cercetării.

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

OBIECTIVE:

1. Studierea factorilor antropometrici de risc cardiovascular: talia, masa corporală, indicele masei corporale (IMC), circumferința abdomenului (CA), circumferința coapselor (CC), raportul dintre

circumferința abdomenului și talie (CA/T) și raportul dintre circumferința abdomenului și circumferința coapselor (CA/CC) la tineri.

2. Determinarea factorilor lipidici de risc cardiovascular: colesterol total (TC), LDL-colesterol (LDLc), HDL-colesterol (HDLc), trigliceride (TG), nonHDL-colesterol (nonHDLc), indicele de aterogenitate a plasmei (IAP), 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) la subiecții tineri din Republica Moldova.

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.

Concluzii la Capitolul 1

1. Bolile cardiovasculare reprezintă cauza primordială de deces și dizabilitate la nivel mondial, provocând anual peste 4 mln de decese în Europa. În pofida progreselor semnificative în promovarea sănătății cardiovasculare, în Republica Moldova, bolile cardiovasculare sunt responsabile pentru 56% din mortalitatea totală și 26% din decesele premature în rândul populației apte de muncă.
2. Având un caracter multifactorial, bolile cardiovasculare se produc prin interacțiunea factorilor genetici și non-genetici (ambianțiali și comportamentali), ultimii pot fi modificați și controlați, iar impactul nefast al acestora poate fi redus sau eradicat. Prin urmare, este importantă studierea în ansamblu a interrelației dintre cele două grupe de factori.
3. 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 timpul dedicat activităților fizice și a duratei somnului de noapte potențează susceptibilitatea pentru obezitate, urmată de toate consecințele morbide.
4. Elucidarea markerilor genetici vor optimiza diagnosticul la etapele preclinice datorită delimitării grupului de risc cardiovascular sporit, contribuind la perfecționarea programelor de estimare a riscului cardiovascular și, eventual, a riscului condiționat genetic. 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.
5. Obezitatea a atins cote pandemice, fiind considerată o problemă stringentă de sănătate publică, datorită costurilor mari pentru asistență medicală precum și pentru reducerea calității vieții și a pierderii productivității profesionale.
6. Țesutul adipos demult nu mai reprezintă un organ pasiv de stocare a lipidelor, ci un organ endocrin complex și heterogen cu celule înalt specializate secretante de adipocitokine și alte substanțe vasoactive care pot influența riscul cardiometabolic. De aceea aceste substanțe au devenit noi ținte terapeutice și sunt studiate extensiv cu perspectiva sintezei medicamentelor adresate factorilor secretați de țesutul adipos sau receptorilor acestora cu efecte asupra sensibilității la insulină și efecte antiaterosclerotice, cu un potențial beneficiu terapeutic important în patologia asociată obezității.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Studiul a fost aprobat de Comitetul Etic de Cercetare al USMF “Nicolae Testemițanu” (21.02.2011) și reprezintă parte integrantă a proiectelor instituționale #11.817.09.21A, 2011-2014 „Polimorfismul molecular genetic al factorilor metabolici de risc cardiovascular la persoanele tinere” și #15.817.04.42A, 2015-2018 “Identificarea și validarea Biomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice”.

2.1. Estimarea dimensiunii eșantionului necesar pentru studiu

Pentru respectarea cerințelor de reprezentativitate a eșantionului a fost utilizată următoarea formulă de calcul:

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

unde:

Z = valoare tabelară ($Z_{\alpha}=1,96$ pentru Interval de Încredere 95%),

P = procentul de alegere, exprimat zecimal ($P=0,5$ folosit pentru dimensiunea eșantionului necesar)

c = eroarea acceptabilă (e.g., $0,05 = \pm 5\%$).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = [1.96^2 \times 0.5 \times (1-0.5)] : 0.05^2 = 384$$

Pentru cercetarea prezentă au fost analizate datele participanților intrați în studiul proiectului instituțional, care au completat în prealabil chestionarul STEPS (OMS), au fost supuși unui examen clinic antropometric și cărora li s-a recoltat dăja materialul biologic. Colectarea datelor și a materialului s-a realizat în perioada Septembrie – Noiembrie 2011.

2.2. Descrierea lotului de studiu

În studiul de tip transversal, cu caracter analitico-descriptiv au fost incluși 440 de studenți, aparent sănătoși, înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la USMF “Nicolae Testemițanu”. Lotul de studiu s-a caracterizat prin subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 29 ani, mediana fiind 19 ani, valoarea întâlnită la 231 de persoane (52,5%) (Figura 2.1).

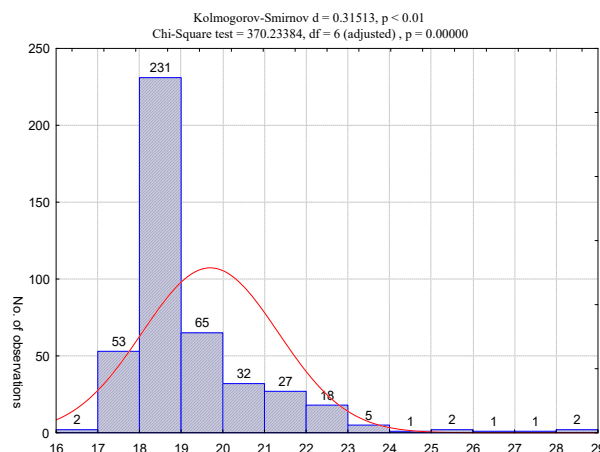


Fig. 2.1. Prezentarea lotului de cercetare în dependență de vârstă.

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 (Figura 2.2). Testul χ^2 denotă faptul că femeile predomină statistic veridic în mediul rural (6,74, $p=0,0094$).

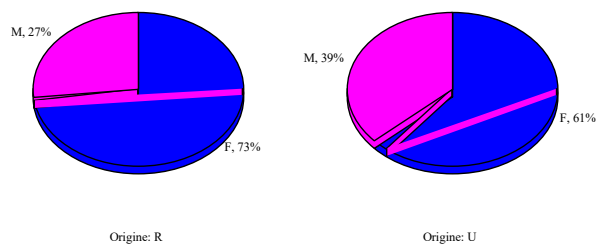


Fig. 2.2. Reprezentarea grafică a subiecților în dependență de proveniență și sex.

Criterii de includere în studiu:

- tinerii înmatriculați la USMF "N.Testemițanu",
- vârstă 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.

Design-ul studiului este reprezentat în Figura 2.3

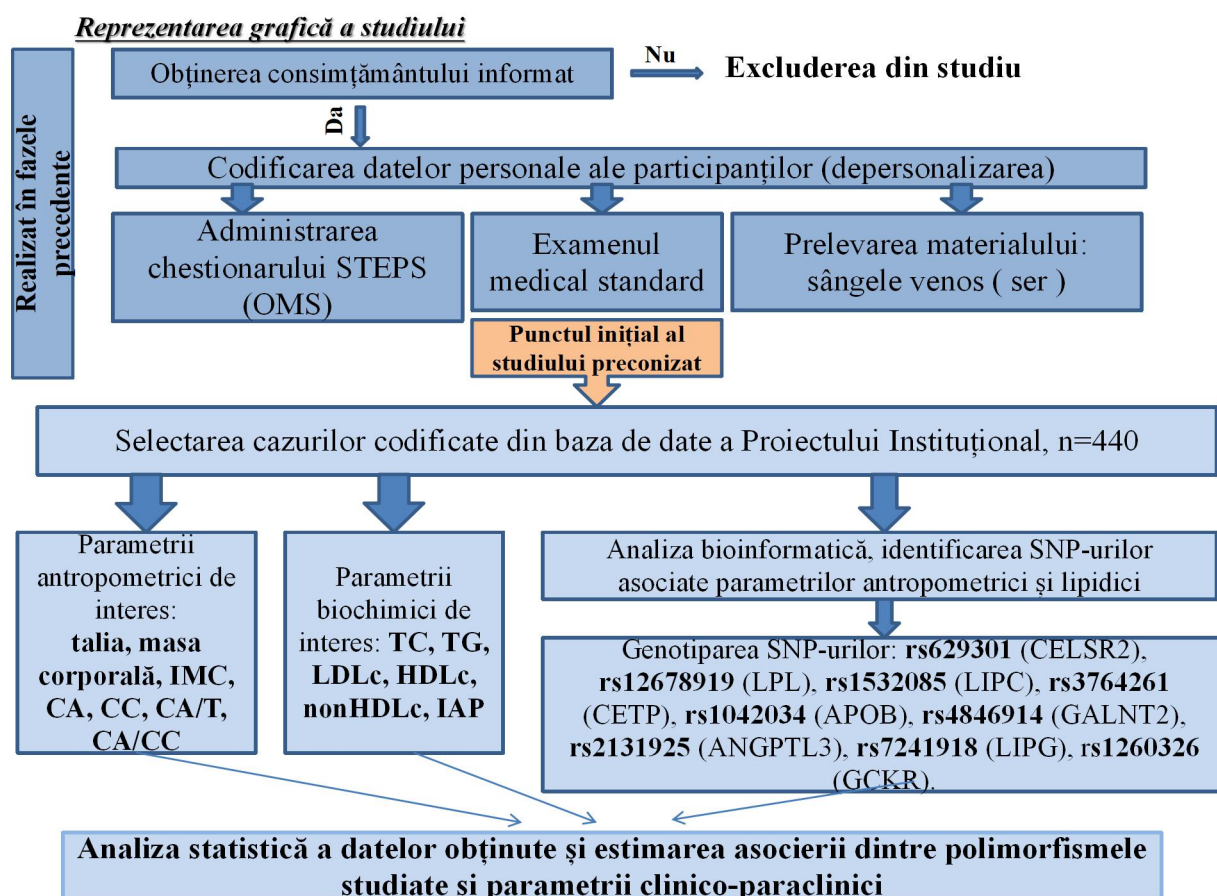


Fig. 2.3. Reprezentarea grafică a studiului.

Participarea în studiul a fost voluntară. Pentru atingerea obiectivelor a fost aplicat chestionarul STEPS (WHO), instrument pentru detecția și supravegherea factorilor de risc al bolilor non-comunicabile (STEPS 1, 2, 3) [136]. Chestionarele au fost depersonalizate, iar datele personale nu au fost accesibile pentru autor.

Parametrii antropometrici

Toți participanții au fost supuși examenului clinic și antropometric în cadrul IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară 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).

Talia și masa au fost măsurate utilizând cântarul electronic (*MC 660 Marsden*, China), combinat cu antropometru. IMC s-a calculat conform formulei: $IMC (kg/m^2) = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie}^2 (m^2)$ (OMS) [137]. Circumferința abdominală a fost măsurată folosind o bandă antropometrică non-elastică, poziționată în jurul abdomenului la mijlocul distanței dintre marginea de jos a ultimei vertebre palpabile și vârful cristei iliace. Circumferința coapselor a fost

măsurată, plasând aceeași bandă antropometrică în jurul coapselor la nivelul celui mai mare diametru [136].

Participanții au fost grupați potrivit valorilor prag ale parametrilor antropometrici pentru interpretarea datelor obținute (Tabelul 2.1, 2.2). Subiecții cu parametrii CA sub valorile prag au fost considerați *non-obezi*, iar cei cu parametrii peste valorile prag – cu *obezitate centrală*.

Tabelul 2.1. Statutul nutrițional (OMS)

<i>IMC</i>		<i>CA</i>	
Grupul IMC1	Subponderali: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$	Grupul CA1 :	$CA_{\text{♂}} < 94 \text{ cm}$
Grupul IMC2	Normoponderali: $18,5 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$		$CA_{\text{♀}} < 80 \text{ cm}$
Grupul IMC3	Supraponderali: $25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$	Grupul CA2 :	$CA_{\text{♂}} \geq 94 \text{ cm}$
Grupul IMC4	Obezi: $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$		$CA_{\text{♀}} \geq 80 \text{ cm}$
	Clasa I: $30 < IMC < 35 \text{ kg/m}^2$		
	Clasa II: $35 \leq IMC < 40 \text{ kg/m}^2$		
	Clasa III: $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$		

Tabelul 2.2. Valorile prag pentru indicii antropometrici sintetici

<i>CA/CC</i>	$CA_{\text{♂}} < 0,9$	<i>CA/T</i>	<0,5
	$CA_{\text{♀}} < 0,85$		
	$CA_{\text{♂}} \geq 0,9$		$\geq 0,5$
	$CA_{\text{♀}} \geq 0,85$		

2.3 Caracteristica materialului biologic

De la fiecare subiect s-a recoltat sânge în 2 eprubete a câte 10 ml. În eprubetă din care s-a obținut concentrat leucocitar și plasmă s-a adăugat substanță anticoagulantă (1,0 ml de EDTA cu concentrația de 5%). În eprubetele destinate obținerii serului sanguin nu a fost adăugat EDTA. Eprubetele au fost centrifugate la 2500 rpm timp de 25 minute, apoi transportate în genți frigorifice pe gheață. Perioada până la congelare nu a depășit 6 ore. Spectrul lipidic a fost determinat la toți subiecții în proba de sânge colectată dimineața după minim 12 ore de post alimentar, fiind apreciat în Laboratorul de Biochimie, USMF “N. Testemițanu”. În laborator conținutul eprubetelor a fost transferat și alicotat în criotuburi de 2 ml, apoi congelat la -80°C până la analiză. Au fost analizați următorii parametrii: TC, LDLc, HDLc, nonHDLc, TG, IAP.

Modificările spectrului lipidic s-au apreciat în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și a Protocolului clinic național [138, 139].

Valorile parametrilor lipidici peste valorile prag au fost interpretate ca anormale și asociate cu risc cardiovascular sporit. Pentru HDLc valorile sub valorile prag au fost interpretate și asociate cu risc cardiovascular înalt.

Indicele aterogenic al plasmiei (IAP, Atherogenic Index of Plasma) s-a estimat prin următoare formulă [140]:

$$IAP = \log_{10} \frac{TG}{HDLc}.$$

Tabelul 2.4. Valorile prag pentru spectrul lipidic

Valoarea prag	TC	LDLc	HDLc	nonHDLc	TG	IAP
Nivel optim	<5,0 mmol/l	<3,0 mmol/l	≥1,0* mmol/l ≥1,2** mmol/l	<3,8 mmol/l	<1,7 mmol/l	<0,11
Nivel de risc	≥5,0 mmol/l	≥3,0 mmol/l	<1,0* mmol/l <1,2** mmol/l	≥3,8 mmol/l	≥1,7 mmol/l	0,11-0,21
Nivel de risc înalt						≥0,21

Notă: * - bărbați; ** - femei.

Extragerea ADN

Toate cercetările molecular-genetice au fost realizate în Laboratorul de Genetică, USMF “Nicolae Testemițanu”. Tubul de stocare a sângelui integral, păstrate la -80°C, s-a extras din congelator pentru decongelare completă la temperatura camerei. Extracția s-a realizat cu ajutorul setului *GeneJET Genomic DNA* (K0722, Thermo Fisher Scientific). Material în volum de 200μl s-a transferat într-un tub de 1,5 ml marcat corespunzător. La acesta s-a adăugat 400 μl soluție de liză (*Lysis Solution*) și 20 μl soluție de *Proteinase K*. Conținutul s-a amestecat prin pipetare și vortexare până la obținerea unei suspensii uniforme. Conținutul s-a incubat la 56°C la baie de apă cu vortexare ocazională și agitare până la lizarea completă a celulelor (cca 10 min). Apoi, s-a adăugat 200 μl de *etanol* (96-100%), iar conținutul s-a amestecat prin pipetare sau vortexare. Lizatul s-a transferat într-o coloană de tipul *GeneJET Genomic DNA* pentru purificarea conținutului, introdusă într-un tub de colectare. Coloana s-a centrifugat timp de 1 min la 6000g. Tubul de colectare ce conține soluția scursă s-a îndepărtat și s-a utilizat unul nou. Coloana s-a spălat cu 500 μl soluție de spălare (*Wash Buffer I*). Conținutul s-a centrifugat timp de 1 min la 8000g, soluția din tubul de colectare s-a aruncat, iar coloana de purificare s-a plasat înapoi în tubul de colectare. La a doua etapă de spălare s-a adăugat 500 μl soluție *Wash Buffer II* în coloana de purificare. Conținutul s-a centrifugat timp de 3 minute la viteza maximă (≥12000g).

La ultima etapă s-a adăugat 150 μl soluție de eluție (*Elution Buffer*) în centrul coloanei de purificare pentru eluarea ADN-ului genomic. Incubarea s-a făcut pentru 2 minute la temperatura

camerei, urmată de centrifugarea conținutului timp de 1 minut la 8000g. Coloana de purificare s-a îndepărtat, iar soluția de ADN obținută s-a depus pentru aplicații ulterioare sau stocată la -20°C.

Analiza calității ADN-ului extras

Evaluarea calității extraselor de ADN s-a realizat prin metoda spectrofotometrică la NanoDrop 2000c. Pentru măsurarea conținutului și calității acizilor nucleici s-au luat 2 μl de soluție ADN, plasată cu ajutorul pipetei pe suportul de măsurare, la lungimile de undă 230, 260 și 280 nm. În calitate de blank s-a utilizat soluția de eluție în care s-a dizolvat ADN.

Cu ajutorul soft-ului NanoDrop Software datele au fost colectate și stocate pe calculator. Au fost evaluate criterii de calitate, precum concentrația extrasului și raportul A_{260}/A_{280} . Probele cu concentrația de cel puțin 2 ng/μl și cu valoarea purității ADN $A_{260}/A_{280} = (1,7;2,1)$ au fost considerate valabile pentru analizele ulterioare.

Ulterior, toate probele au fost ajustate la concentrația teoretică calculată 2 ng/μl, considerată suficientă pentru realizarea tehnicii TaqMan, cu ajutorul soluției de eluție.

2.4. Metode de studiu

Metode biochimice

Examenul lipidic s-a realizat în Laboratorul de Biochimie, USMF “N. Testemițanu”. În laborator conținutul eprubetelor a fost transferat și alicotat în criotuburi de 2 ml, apoi congelat la -80°C. Concentrația trigliceridelor (TG) a fost determinată folosind metoda enzimatic-colorimetrică (Triglycerides Mono SL NEW, ELITech Clinical Systems, Franța). Nivelurile colesterolului total (TC) au fost apreciate prin metoda enzimatică (colesterol-oxidază/peroxidază, cu setul de reactivi Cholesterol SL ELITech Clinical Systems, Franța). Concentrația de HDLc colesterol s-a estimat în serul sanguin prin metoda enzimatic-spectrofotometrică cu precipitare (HDLc Cholesterol ELITech Clinical Systems, Franța). Concentrațiile serice LDLc au fost calculate folosind formula Friedwald (aplicată pentru valorile TG <4,5 mmol/l): $LDLc \text{ (mmol/l)} = TC - HDLc - (TG/2,17)$ [141]. Colesterolul nonHDLc a fost apreciat prin formula: $nonHDLc \text{ (mmol/l)} = TC - HDLc$ [142].

Metode bioinformatic. Pentru identificarea polimorfismelor mononucleotidice asociate cu parametrii antropometrici și lipidici s-a utilizat resursa GWAS Catalog, care a fost accesat de pe pagina Institutului European de Bioinformatică [143]. Catalogul include colecția de toate studiile genomice de asociere GWAS cu pragul valorii $p < 1,0 \times 10^{-5}$ [26].

În calitate de criterii de extragere a studiilor GWAS au fost utilizați parametrii lipidici precum “HDLc”, “LDLc”, “lipids”, “total cholesterol”, “triglycerides”. Rezultatul fiecărei extrageri, a fost transformat în fișier de tip “.tsv”. Apoi, a fost creat un fișier comun care includea toți parametrii lipidici investigați. Din setul de studii creat, au fost eliminate studiile care au fost

făcute doar pe alte populații decât cea de proveniență Caucasiană. Dacă studiul a fost efectuat pe o altă populație decât cea Caucasiană, dar a fost replicat pe un lot de proveniență Caucasiană, el se păstra în set. Astfel, setul inițial a inclus 1270 de studii, dintre care în setul final au ajuns doar 838 de studii GWAS. Studiile cu rezultate asociate cu parametrul "HDLc" au fost 212, cu "LDLc" – 164, "lipids" – 168, "total cholesterol" – 142, "triglycerides" – 152. A urmat o serie de filtrări, pentru formarea grupului de SNP-uri pentru utilizare ulterioară. Următoare grupare a fost făcută după SNP-uri și s-a analizat cu câte caractere este asociat același SNP. În majoritatea cazurilor studiile ce includeau parametrul "lipids" includeau și ceilalți parametri, se dubla numărul de rezultate pentru anumite SNP-uri. De aceea, rezultatele ce includeau SNP asociat cu "lipids", dar și încă un parametru, se omiteau. Datele au fost grupate după SNP-uri, gena asociată raportată, caracterul cu care a fost asociat SNP-ul și datele reprezentate în ordinea descreșterii valorii p . În final, bazându-ne pe criteriile stabilite, au fost identificate SNP-urile, asociate cu mai multe caractere studiate, care au fost utilizate pentru validarea rezultatelor studiilor GWAS din catalog (Tabelul 2.6)

Tabelul 2.6 Asocierile dintre SNP-uri și caracterele fenotipice din catalogul GWAS

N/o	Denumirea genei	Codul NCBI SNP	Polimorfismul de risc	Caracterul asociat
1	CELSR2	rs629301	rs629301-G	LDLc (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; TC (Teslovich TM [144], Willer C.J [145]) ; Lipids (Teslovich TM [144]).
2	LPL	rs12678919	rs12678919-G	HDLc (Teslovich TM [144]); Willer CJ [145], Kathiresan S [146]) ; Lipids (Teslovich TM [144]); TG (Teslovich TM [144], Willer CJ [145], Kathiresan S [146]).
3	LIPC	rs1532085	rs1532085-A	HDLc (Chasman DI [147], Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; Lipids (Teslovich TM [144]) ; TC (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; TG (Willer CJ [145]).
4	CETP	rs3764261	rs3764261-A	HDLc (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; LDLc (Willer CJ [145]). Lipids (Teslovich TM [144]) ; TG (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]).
5	APOB	rs1042034	rs1042034-C	HDLc (Teslovich TM [144]) Lipids (Teslovich TM [144]) TG (Teslovich TM [144]).
6	GALNT2	rs4846914	rs4846914-G	HDLc (Teslovich TM [144], Willer CJ [145], Kathiresan S [146]) ; Lipids (Teslovich TM [144]) ; TG (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]).
7	DOCK7	rs2131925	rs2131925-G	LDLc (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; TC (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; Lipids (Teslovich TM [144]) ; TG (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]).
8.	LIPG	rs7241918	rs7241918-G	HDLc (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; Lipids (Teslovich TM [144]) ; TC (Willer CJ [145]).

9	GCKR	rs1260326	rs1260326-T	Lipids (Teslovich TM [144]) ; TC (Teslovich TM [144], Willer CJ [145]) ; TG (Teslovich TM [144], Willer CJ [145], Kathiresan S [146]).
---	------	-----------	-------------	--

2.5. Investigații molecular-genetice

Evidențierea polimorfismelor mononucleotidice s-a efectuat prin tehnica TaqMan, bazată pe setul de primeri și sonde oligonucleotidice cu fluorescență, corespunzător, VIC pentru identificarea unei forme alelice și FAM - pentru identificarea celeilalte.

Tabelul 2.7. Primeri utilizați pentru genotipare

N/o	Denumirea genei	Codul NCBI SNP	Mutația	Secvența contextuală (sonda) [VIC/FAM]
1	CELSR2	rs629301	rs629301-G	TACAGTTTGGTTGTTGCTGTAAATA[G/T]GGTAGC GTTTTGTTGTTGTTGTTTT
2	LPL	rs12678919	rs12678919-G	CTCTCCAAAAGTACAAGATGACACC[A/G]TTCTC TGAAGTTCCCATATCCACCT
3	LIPC	rs1532085	rs1532085-A	TTCACAAGTTAGTACTTAACTGACC[A/G]CGTATT GATTCATGACGGTTAATAT
4	CETP	rs3764261	rs3764261-A	GAAGAGTGAATGAGATAGCAGACAA[A/C]CCAG ATGCCTACCGACAGGTGAAGG
5	APOB	rs1042034	rs1042034-C	TTTAAAAACATATGGGATATAATCA[C/T]TGAAG ATTGTGTTGATCTCATCTTG
6	GALNT2	rs4846914	rs4846914-G	CTGCTGTGCCTTCTGGGACTGCCAA[A/G]AGTTG CCAAGGGGAGTGGGGAGTCC
7	DOCK7	rs2131925	rs2131925-G	CCCTTTCTGTGTATAGGTTAGTGAA[G/T]CCCTGA ATTCATTTTAAATACTTG
8.	LIPG	rs7241918	rs7241918-G	GTAAATTTCTAGAAATAGGATTGC[G/T]GGGTT GTATGCTAAGTATATTTA
9	GCKR	rs1260326	rs1260326-T	CACAGCACCGTGGGTCAGACCTTGC[C/T]GGTGA GAGTCCAGCCGTGACAAAGG

Au fost utilizate seturile TaqMan SNP Genotyping Assay (4351379 sau 4351374, Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) cu descrierea tehnică prezentată mai jos.

Configurația tehnică pentru efectuarea studiului pe eșantioane medii a fost pe plăci de 384 godeuri. Fiecare placă includea câte 127 probe cu 1 control negativ (Negative Template Control, NTC), pentru testarea fiecărui SNP (Tabelul 2.7).

Soluția de ADN normalizată se pipeta câte 2 μ l și se lăsa pentru uscare timp de cca 30 ore la condițiile camerei. Amestecul de reacție pentru un godeu utilizat a inclus:

soluția 2X TaqMan Master Mix - 2,5 μ l

soluția 20X TaqMan SNP Genotyping Assay - 0,25 μ l

dH₂O - 2,25 μ l

Volumul total - 5 μ l

Inițial se pregătea amestecul dintre soluția 2X TaqMan Master Mix și soluția 20X TaqMan SNP Genotyping Assay. Calcularea volumului total necesar se făcea după formula:

volumul (2X TaqMan Master Mix) = $2,5 \mu\text{l} \times N + 10\%$,

volumul (20X TaqMan SNP Genotyping Assay) = $0,25 \mu\text{l} \times N + 10\%$,

volumul (dH₂O) = $2,25 \mu\text{l} \times N + 10\%$,

unde N este numărul de godeuri testate pentru un SNP.

Ulterior, în fiecare godeu se pipeta câte 5 μl de astfel de amestec. După finalizarea etapei de pipetare, placa se acoperea cu pelicula optic transparentă (MicroAmp Optical Adhesive Film) și era plasată în aparat. Placa se vortexa timp de 10 min, iar ulterior se centrifuga la 1500rpm timp de 3 min, după ce se încălca în aparat.

Au fost utilizate următoarele condiții a tehnicii PCR în timp real (Tabelul 2.8):

Tabelul 2.8. Etapele PCR în timp real

<i>Etapele</i>	<i>Parametrii</i>		
	<i>Timpul</i>	<i>Durata</i>	<i>Ciclul</i>
Denaturarea ADN și activarea enzimei AmpliTaq Gold®	95°C	10 min	HOLD
Denaturare	95°C	15 sec	40
Normalizarea/ Extensie	65°C	1 min	
	65°C	30 sec	1

Toate testările au fost realizate la aparatul QuantStudio 6 (Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific), care permite amplificarea și măsurarea nivelului semnalului fluorescent în timp real. Programa de amplificare și *design*-ul plăcii, cu poziționarea probelor și controalelor, precum și colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul programei QuantStudio Real-TimePCR Software (v.1.3., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific). Analiza datelor colectate s-a efectuat prin aplicația TaqMan Genotyper Software (v.1.3.1., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific).

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 care nu satisfăceau condiția dată se elimină din analiza curentă și se re-genotipau.

Probele validate se încarcă în *soft*-ul TaqMan Genotyper Software (v.1.3.1., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific), unde se analizează parametrul *Call rate*, fiind eliminate probele cu determinare duală sau nedeterminate automat, ca acest parametru să atingă valoarea 100%.

Ulterior, s-a făcut determinarea statistică a frecvenței fiecărei din alelele SNP-ului analizat, frecvența observată a genotipurilor, estimarea χ^2 și valorii P pentru evaluarea Echilibrului Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE). Condițiile de respectare a HWE sunt χ^2 calculat $\leq 3,84$ și valoarea $p \geq 0,05$. Pentru îmbunătățirea testului χ^2 s-a aplicat corectarea continuității de distribuție după Weir BS [148], iar calculele s-au efectuat cu ajutorul pachetului "HardyWeinberg" [149].

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', 'HardyWeinberg' [130,131].

Variabilele continue au fost exprimate ca $M \pm DS$ (M – media aritmetică, DS - devierea standard) și pentru compararea între aceste grupe 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 2×2 (simularea prin 2000 de replicări).

Calcularea șanselor (Odds Ratio, OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95% a fost utilizată pentru evaluarea capacității parametrilor de a grupa subiecții în grupele cu valori normale sau anormale. În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p \leq 0,05$, iar 0,05-0,1 s-a considerat tendință statistică.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. Studiul realizat de tip transversal, cu caracter analitico-descriptiv a inclus 440 de studenți, cu vârstele cuprinse între 17 și 29 ani, înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la USMF “Nicolae Testemițanu”. Lotul de studiu a inclus 302 subiecți de sex feminin (68,64%) și 138 de sex masculin (31,36%).
2. Au fost testați 9 loci linkați cu genele asociate cu metabolismul lipidic, iar evidențierea polimorfismelor mononucleotidice s-a efectuat prin tehnica TaqMan, bazată pe setul de primeri specifici și sonde oligonucleotidice cu fluorescent.
3. Metodele de analiză statistică a rezultatelor obținute corespund scopului și obiectivelor vizate în cercetare. Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programelor STATISTICA v.6, Microsoft Excel și mediul de programare R, utilizând aplicațiile 'ggplot2', 'epitool', 'HardyWeinberg'.
4. Metodele de cercetare comprehensive au fost selectate în conformitate cu obiectivele stabilite și au permis cuantificarea factorilor de risc cardiovascular în vederea formulării concluziilor științifice fundamentate.

3. PREZENTAREA PARAMETRILOR ANTROPOMETRICI ȘI A PROFILULUI LIPIDIC AL SUBIECȚILOR

Indicele masei corporale și circumferința abdominală sunt instrumentele unanim acceptate pentru cuantificarea obezității, având valoarea predictorie documentată în contextul bolilor cardiovasculare [150, 151]. Deși factorii de risc antropometrici sunt studiați în diferite grupuri de vârstă, spectrul acestora la tinerii din Republica Moldova este insuficient documentat [117]. În categoria persoanelor tinere rata de adresabilitate la medic este joasă, deoarece ei sunt la etapa când nu prezintă simptome clinice, iar studiile universitare sau angajarea în câmpul de lucru și, prin urmare, lipsa timpului liber și mai mult reduc numărul de vizite medicale. Urmărirea evoluției acestor factori la tineri ar asigura intervențiile timpurii pentru controlul și managementul eficient prin reducerea efectelor factorilor modificabili de risc cardiovascular.

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).

Tabelul 3.1. Valorile parametrilor antropometrici ale subiecților lotului cercetat

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

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.

Femeile au constituit 68,6% dintre subiecții lotului. 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 bărbați, cu excepția raportului dintre circumferința abdominală și talia (Tabelul 3.2). Totodată, bărbații au avut IMC cu 1,95 unități mai mare decât femeile ($p < 10^{-6}$, CI95%: 1,20-2,69).

Tabelul 3.2. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în dependență de sex

	<i>Media – F</i>	<i>Media – B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS - F</i>	<i>DS - B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	19,57	19,97	0,018	1,55	1,79	-0,40	-0,73; -0,07
<i>Talia</i>	164,25	177,55	<10⁻⁶	6,04	6,09	-13,30	-14,52; -12,08
<i>MASA</i>	59,16	75,24	<10⁻⁶	11,64	12,22	-16,09	-18,48; -13,70
<i>CA</i>	79,30	83,30	8*10⁻⁵	9,97	9,30	-4,00	-5,97; -2,02
<i>CC</i>	103,88	103,84	0,975	12,99	9,09	0,04	-2,37; 2,44
<i>IMC</i>	21,89	23,83	<10⁻⁶	3,84	3,38	-1,95	-2,69; -1,20
<i>CA CC</i>	0,77	0,80	8*10⁻⁶	0,08	0,07	-0,04	-0,05; -0,02
<i>CA/T</i>	0,48	0,47	0,019	0,06	0,05	0,01	0,00; 0,03

Notă: valorile reprezentate cu bold sunt statistic semnificative.

Aproximativ două treimi dintre subiecți (67,05%) au fost de proveniență rurală. Ei 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) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în dependență de proveniență

	<i>Media - R</i>	<i>Media - U</i>	<i>p-val</i>	<i>DS - R</i>	<i>DS - U</i>	<i>Media R - - Media U</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	19,71	19,69	0,942	1,67	1,56	0,01	-0,31; 0,34
<i>Talia</i>	167,60	170,10	0,004	8,28	9,14	-2,51	-4,21; -0,80
<i>MASA</i>	63,57	65,50	0,173	13,30	15,22	-1,93	-17; 0,85
<i>CA</i>	80,98	79,70	0,203	9,46	10,82	1,28	-0,70; 3,26
<i>CC</i>	104,19	103,23	0,427	11,22	13,18	0,96	-1,42; 3,33
<i>IMC</i>	22,51	22,48	0,936	3,69	4,05	0,03	-0,28; 0,79
<i>CA CC</i>	0,78	0,78	0,744	0,07	0,09	0,00	-0,03; 0,02
<i>CA/T</i>	0,48	0,47	0,008	0,05	0,06	0,02	0,00; 0,03

Notă: valorile reprezentate cu bold sunt statistic semnificative.

În studiul prezent au fost identificați 45 de subiecți (10,23%) cu valori IMC sub 18,5 kg/m², care au format grupul IMC1. Aproximativ 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 (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Diferențe dintre parametrii antropometrici în diferite grupe de subiecți în baza IMC

	<i>Parametrul statistic</i>	<i>IMC₁ (n=45)</i>	<i>IMC₂ (n=304)</i>	<i>IMC₃ (n=71)</i>	<i>IMC₄ (n=20)</i>
<i>IMC</i>	<i>Media ±DS</i>	17,58±0,68 ^{1/2, 1/3, 1/4}	21,52±1,70 ^{1/2, 2/3, 2/4}	26,69±1,46 ^{1/3, 2/3, 3/4}	33,51±3,67 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	15,7 – 18,44	18,5 0– 24,93	25,00 – 29,91	30,04 – 42,37
<i>Vârsta</i>	<i>Media ± DS</i>	19,6±1,7 ^{1/4}	19,5±1,4 ^{2/3, 2/4}	20,1±2,0 ^{2/3}	20,8±3,0 ^{1/4, 2/4}
	<i>Min - Max</i>	18,0 – 28,0	17,0 – 25,0	18,0 – 29,0	18,0 – 29,0
<i>Talia</i>	<i>Media ± DS</i>	166,04±8,27 ^{1/3}	167,96±8,20	171,24±9,36 ^{1/3}	170,80±11,01
	<i>Min - Max</i>	150 – 185	146 - 190 ^{2/3}	153 – 191 ^{2/3}	153,0 – 195,0
<i>Masa</i>	<i>Media ± DS</i>	48,59±5,43 ^{1/2, 1/3, 1/4}	60,94±8,34 ^{1/2, 2/3, 2/4}	78,55±10,10 ^{1/3, 2/3, 3/4}	98,02±15,43 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	41,0 – 62,5	44,0 – 87,0	59,0 – 100,0	73,8 – 129,0
<i>CA</i>	<i>Media ± DS</i>	70,80±5,79 ^{1/2, 1/3, 1/4}	78,51±6,57 ^{1/2, 2/3, 2/4}	89,13±8,38 ^{1/3, 2/3, 3/4}	103,14±12,21 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	58,0 – 80,0	56,0 – 96,0	64,0 – 103,5	73,0 – 127,0
<i>CC</i>	<i>Media ± DS</i>	91,52±5,22 ^{1/2, 1/3, 1/4}	102,18±9,39 ^{1/2, 2/3, 2/4}	113,38±10,67 ^{1/3, 2/3, 3/4}	123,53±15,17 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	82,0 – 102,0	65,0 – 196,0	94,0 – 183,0	98,0 – 152,0
<i>CA/CC</i>	<i>Media ± DS</i>	0,77±0,06 ^{1/4}	0,77±0,08 ^{2/4}	0,79±0,08 ^{3/4}	0,84±0,08 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	0,63-0,91	0,4 – 1,3	0,51 – 0,98	0,74 – 0,98
<i>CA/T</i>	<i>Media ± DS</i>	0,43±0,04 ^{1/2, 1/3, 1/4}	0,47±0,04 ^{1/2, 2/3, 2/4}	0,52±0,05 ^{1/3, 2/3, 3/4}	0,60±0,06 ^{1/4, 2/4, 3/4}
	<i>Min - Max</i>	0,36 – 0,48	0,33 – 0,58	0,34 – 0,63	0,46 – 0,71

Nota: ^{1/2} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₁ și IMC₂; ^{1/3} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₁ și IMC₃; ^{1/4} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₁ și IMC₄; ^{2/3} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₂ și IMC₃; ^{2/4} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₂ și IMC₄; ^{3/4} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC₃ și IMC₄.

Se observă tendința de creștere a tuturor parametrilor antropometrici între grupele formate (Figura 3.1), variația IMC fiind determinată, în special, de modificarea masei într-o măsură mai mare decât variația taliei la subiecți. Diferența semnificativă a taliei a fost notată între grupele IMC₁ și IMC₃.

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 masă și talie care determină fenotipuri de risc.

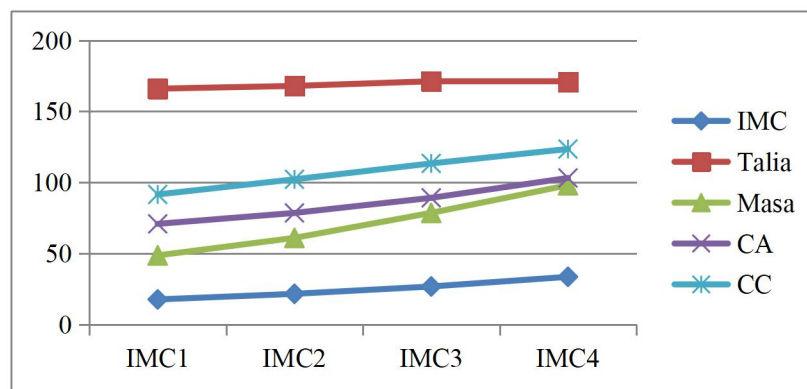


Fig. 3.1. Analiza parametrilor antropometrici în cadrul grupelor formate în baza IMC.

Ponderea bărbaților a variat între 13% și 56%, iar a femeilor de la 44% la 87% și este reprezentată în Figura 3.2. Coraportul sexelor din grupele formate a fost în favoarea femeilor, cu excepția grupei IMC3, unde au prevalat bărbații. A fost demonstrată o variație statistic semnificativă a coraportului numărului de bărbați și femei în grupele date ($\chi^2=29,13$, $p=5,0 \cdot 10^{-4}$).

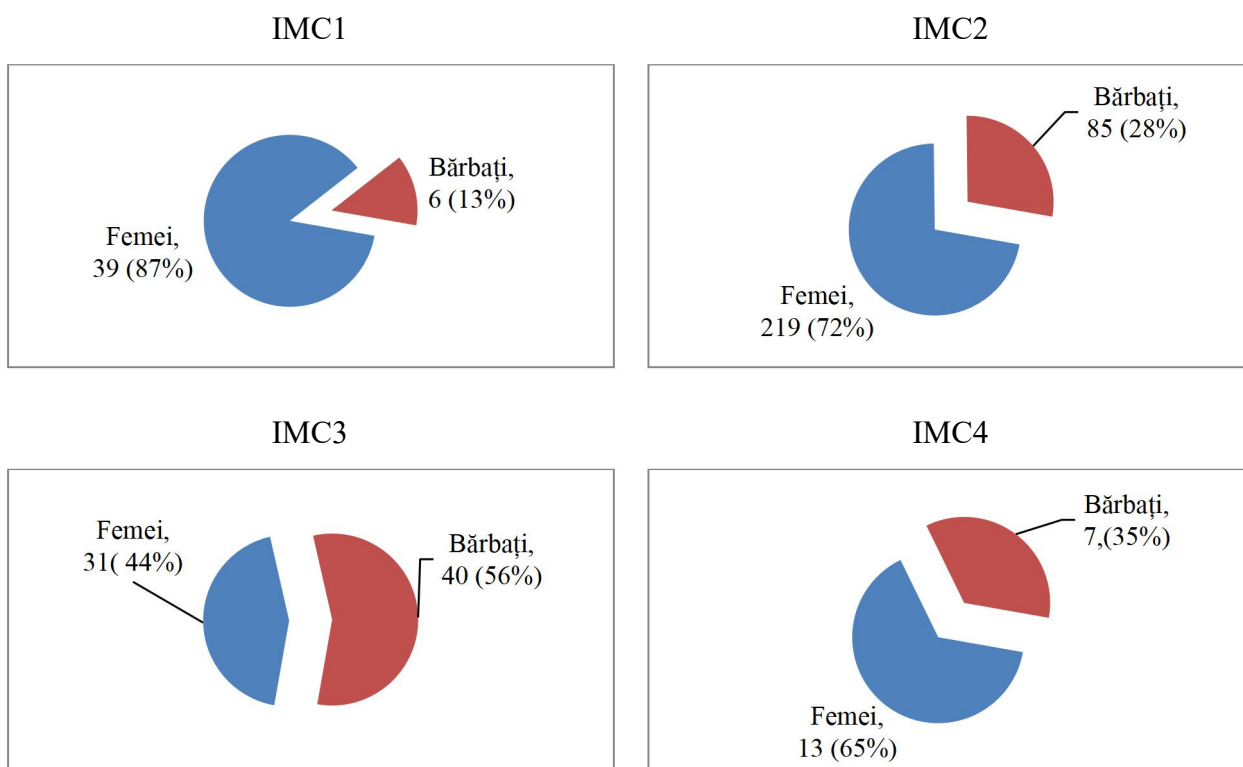


Fig. 3.2. Ponderea persoanelor după sex în cadrul grupelor formate în baza parametrului IMC.

Variația cotei de persoane de proveniență rurală a fost între 60% și 75%, iar celor din oraș - de la 25% la 40% (Figura 3.3). Coraportul numărului de persoane de proveniență diferită nu a fost statistic diferit în cohorta studiată ($\chi^2=3,50$, $p=0,330$).

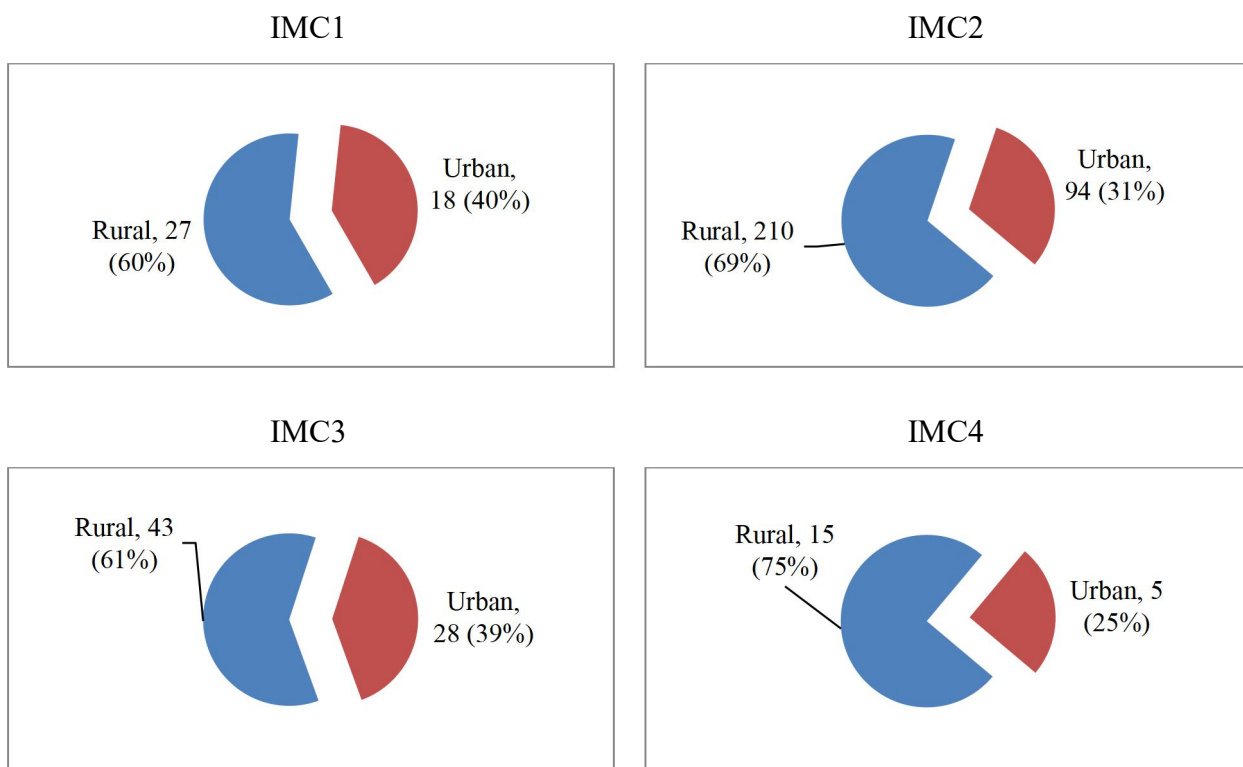


Fig. 3.3. Ponderea persoanelor după proveniență în cadrul grupelor formate în baza IMC.

Ponderea persoanelor cu raportul CA/CC în limitele stabilite a variat de la 65% la 93%, iar a celor obeze s-a mărit odată cu creșterea IMC de la 7% la 35% (Figura 3.4). Coraportul numărului de persoane nonobeze și a celor obeze după parametrul dat a fost statistic diferit în cohorta studiată (valoarea p testului exact Fisher, $p=0,003$).

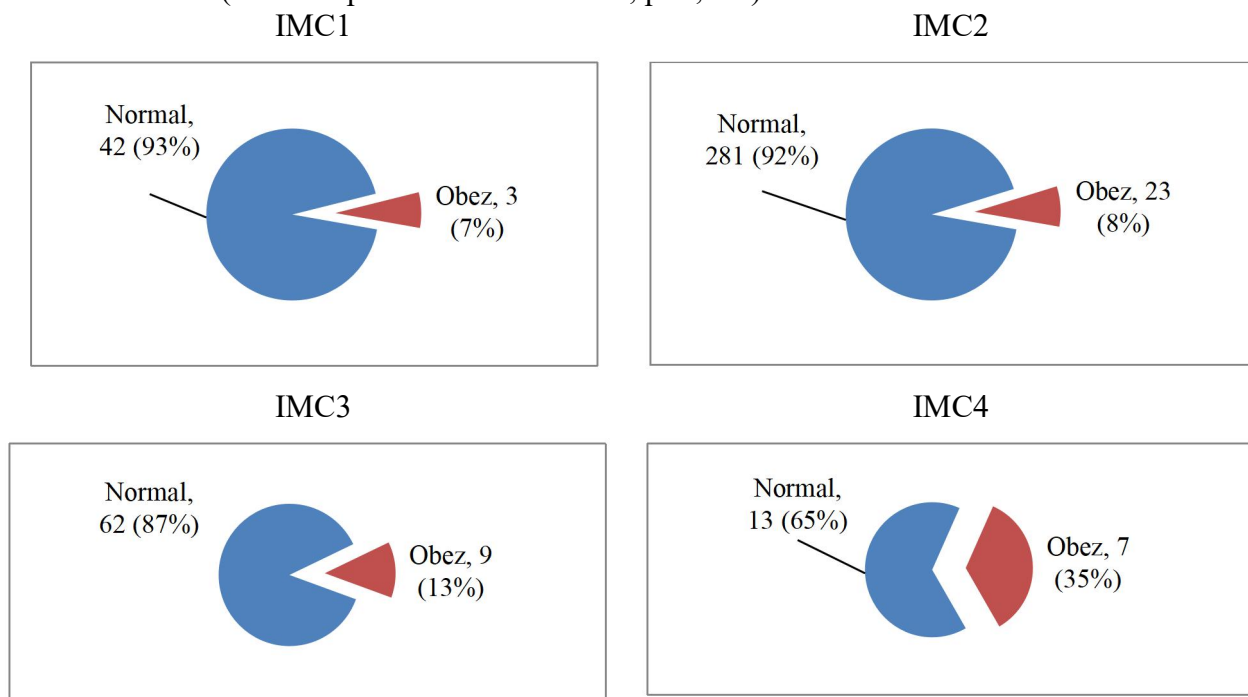


Fig. 3.4. Ponderea persoanelor după raportul CA/CC în cadrul grupelor formate în baza IMC.

Coraportul persoanelor după parametrul raportul CA/T este în strânsă asociere cu grupele formate după IMC (testul exact Fisher, $p=5,0 \cdot 10^{-4}$). În grupa persoanelor subponderale nu a fost identificată nici o persoană cu parametrul CA/T modificat. Totodată, doar o singură persoană cu parametrul raportul CA/T nemodificat a fost în grupa celor obezi (Figura 3.5).

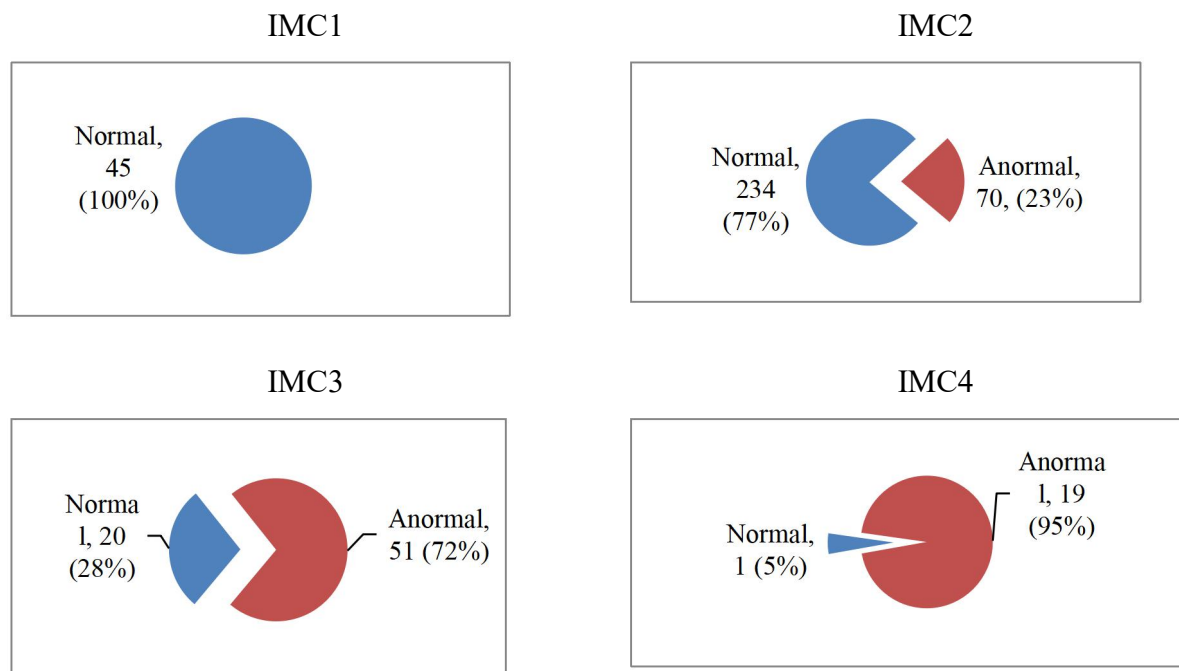


Fig. 3.5. Ponderea persoanelor după raportul CA/T în cadrul grupelor formate în baza IMC.

Grupul IMC1 a constituit 6 bărbați și 39 femei, toate valorile parametrilor antropometrici, cu excepția CC și CA/T, fiind mai mari la bărbați (Tabelul 3.5). 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).

Tabelul 3.5. Valorile parametrilor antropometrici la subiecții din grupul IMC1 în funcție de sex

	<i>Media – F</i>	<i>Media - B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - Media B</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	19,54	20,00	0,532	1,68	1,55	-0,46	-1,94; 1,01
<i>Talia</i>	163,95	179,67	10^{-6}	6,43	5,61	-15,72	-21,32; -10,11
<i>MASA</i>	47,12	58,17	$<10^{-6}$	3,92	3,93	-11,05	-14,51; -7,58
<i>CA</i>	70,46	73,00	0,323	5,92	4,64	-2,54	-7,65; 2,58
<i>CC</i>	91,87	89,27	0,261	5,45	2,78	2,60	-2,00; 7,20
<i>IMC</i>	17,51	18,00	0,102	0,70	0,29	-0,49	-1,08; 0,10
<i>CA_CC</i>	0,77	0,82	0,050	0,06	0,06	-0,05	-0,10; -0,00
<i>CA/T</i>	0,43	0,41	0,129	0,04	0,02	0,02	-0,01; 0,05

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Femeile normoponderale au avut talia și masa mai mici ca bărbații 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) (Tabelul 3.6). Astfel, și valorile IMC au fost cu 0,91 unități mai mici ($p = 2,2 \cdot 10^{-5}$, 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 cu talia a fost cu 0,03 unități mai mic la femei ($p < 10^{-6}$, CI95%: 0,02-0,04).

Tabelul 3.6. Valorile parametrilor antropometrici la subiecții din grupul IMC2 în funcție de sex

	<i>Media – F</i>	<i>Media - B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	19,49	19,66	0,323	1,36	1,30	-0,17	-0,51; 0,17
<i>Talia</i>	164,39	177,18	<10⁻⁶	5,92	5,68	-12,79	-14,26; -11,32
<i>MASA</i>	57,55	69,67	<10⁻⁶	6,06	6,97	-12,12	-13,71; -10,53
<i>CA</i>	78,11	79,55	0,085	6,95	5,38	-1,45	-3,10; 0,20
<i>CC</i>	102,77	100,66	0,078	10,10	7,07	2,11	-0,24; 4,47
<i>IMC</i>	21,27	22,18	2,2*10⁻⁵	1,61	1,76	-0,91	-1,33; -0,50
<i>CA CC</i>	0,77	0,79	0,007	0,09	0,05	-0,03	-0,05; -0,01
<i>CA/T</i>	0,48	0,45	<10⁻⁶	0,04	0,03	0,03	0,02; 0,04

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Persoanele supraponderale nu se deosebesc semnificativ după CA și IMC (Tabelul 3.7). Femeile au prezentat valorile semnificativ mai mici pentru talie, masa și CA/CC.

Tabelul 3.7. Valorile parametrilor antropometrici la subiecții din grupul IMC3 în funcție de sex

	<i>Media - F</i>	<i>Media - B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	19,84	20,38	0,273	2,16	1,92	-0,54	-1,50; 0,43
<i>Talia</i>	163,32	177,38	<10⁻⁶	5,69	6,62	-14,05	-17,03; -11,08
<i>MASA</i>	70,52	84,78	<10⁻⁶	6,29	7,86	-14,25	-17,70; -10,81
<i>CA</i>	89,21	89,07	0,944	8,41	8,47	0,14	-3,89; 4,17
<i>CC</i>	117,20	110,43	0,007	13,64	6,37	6,78	1,91; 11,64
<i>IMC</i>	26,40	26,91	0,148	1,37	1,50	-0,51	-1,20; 0,18
<i>CA CC</i>	0,77	0,81	0,035	0,08	0,08	-0,04	-0,08; -0,00
<i>CA/T</i>	0,55	0,50	1,6*10⁻⁴	0,05	0,04	0,04	0,02; 0,07

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

La persoanele obeze au fost observate diferențe determinate de sex doar pentru talia, care este mai mare la bărbați cu 16,13 cm ($p = 3,7 \cdot 10^{-4}$, CI95%: 8,37-23,90), și raportul CA/CC – cu 0,09 unități ($p = 0,01$, CI95%: 0,02-0,15) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Valorile parametrilor antropometrici la subiecții din grupul IMC4 în funcție de sex

	<i>Media - F</i>	<i>Media - B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI (-95,0%; +95,0%)</i>
<i>Vârsta</i>	20,46	21,43	0,504	2,15	4,28	-0,97	-3,95; 2,02
<i>Talia</i>	165,15	181,29	3,7*10⁻⁴	7,90	7,85	-16,13	-23,90; -8,37
<i>MASA</i>	95,28	103,11	0,291	17,82	8,50	-7,84	-22,96; 7,29
<i>CA</i>	102,35	104,61	0,703	14,82	5,39	-2,27	-14,57; 10,04
<i>CC</i>	126,85	117,37	0,190	17,34	7,70	9,48	-5,14; 24,09
<i>IMC</i>	34,68	31,35	0,050	4,09	0,89	3,33	-0,00; 6,66
<i>CA CC</i>	0,81	0,89	0,010	0,06	0,07	-0,09	-0,15; -0,02
<i>CA/T</i>	0,62	0,58	0,137	0,07	0,02	0,04	-0,01; 0,10

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Proveniența subiecților nu a demonstrat diferențe semnificative în grupul IMC1 și IMC4.

Tabelul 3.9. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de proveniență

<i>IMC1, R=27, U=18, df=43</i>							
	<i>Media - R</i>	<i>Media - U</i>	<i>p-val</i>	<i>DS R</i>	<i>DS U</i>	<i>Media R - - Media U</i>	<i>CI - - 95,0%;+95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,44	19,83	0,447	1,01	2,33	-0,39	-1,41; 0,63
<i>Talia</i>	165,63	166,67	0,685	8,65	7,87	-1,04	-6,16; 4,09
<i>MASA</i>	48,45	48,81	0,829	5,68	5,18	-0,36	-3,73; 3,00
<i>CA</i>	71,13	70,31	0,644	5,40	6,46	0,83	-2,75; 4,41
<i>CC</i>	92,68	89,78	0,067	4,57	5,77	2,90	-0,21; 6,02
<i>IMC</i>	17,61	17,53	0,719	0,69	0,68	0,08	-0,34; 0,50
<i>CA CC</i>	0,77	0,78	0,334	0,05	0,07	-0,02	-0,05; 0,02
<i>CA/T</i>	0,43	0,42	0,419	0,03	0,04	0,01	-0,01; 0,03
<i>IMC2, R=210, U=94, df=302</i>							
	<i>Media - R</i>	<i>Media - U</i>	<i>p-val</i>	<i>DS R</i>	<i>DS U</i>	<i>Media R - - Media U</i>	<i>CI - - 95,0%;+95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,57	19,47	0,556	1,42	1,18	0,10	-0,23; 0,43
<i>Talia</i>	167,07	169,96	0,004	7,79	8,76	-2,89	-4,87; -0,91
<i>MASA</i>	60,29	62,37	0,044	7,87	9,20	-2,08	-4,11; -0,05
<i>CA</i>	78,86	77,72	0,160	6,31	7,09	1,15	-0,46; 2,75
<i>CC</i>	102,26	102,02	0,837	7,71	12,38	0,24	-2,06; 2,54
<i>IMC</i>	21,53	21,50	0,898	1,62	1,89	0,03	-0,39; 0,44
<i>CA CC</i>	0,77	0,77	0,625	0,07	0,09	0,01	-0,02; 0,02
<i>CA/T</i>	0,47	0,46	0,002	0,04	0,04	0,02	0,01; 0,02
<i>IMC3, R=43, U=28, df=69</i>							
	<i>Media - R</i>	<i>Media - U</i>	<i>p-val</i>	<i>DS R</i>	<i>DS U</i>	<i>Media R - - Media U</i>	<i>CI - - 95,0%;+95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	20,21	20,04	0,728	2,25	1,67	0,17	-0,82; 1,16
<i>Talia</i>	170,53	172,32	0,436	8,61	10,47	-1,79	-6,33; 2,76
<i>MASA</i>	77,96	79,46	0,545	9,17	11,51	-1,50	-6,42; 3,42
<i>CA</i>	90,68	86,74	0,052	7,17	9,61	3,94	-0,04; 7,92
<i>CC</i>	114,63	111,47	0,226	12,63	6,39	3,16	-1,99; 8,31
<i>IMC</i>	26,73	26,62	0,748	1,49	1,42	0,11	-0,59; 0,82
<i>CA CC</i>	0,80	0,78	0,448	0,08	0,09	0,02	-0,03; 0,06
<i>CA/T</i>	0,53	0,50	0,014	0,04	0,05	0,03	0,01; 0,05

<i>IMC4, R=15, U=5, df=18</i>							
	<i>Media – R</i>	<i>Media – U</i>	<i>p-val</i>	<i>DS R</i>	<i>DS U</i>	<i>Media R - - Media U</i>	<i>CI - - 95,0%;+95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	20,60	21,40	0,617	3,11	2,79	-0,80	-4,10; 2,50
<i>Talia</i>	170,13	172,80	0,652	11,30	11,05	-2,67	-14,87; 9,53
<i>MASA</i>	95,31	106,16	0,180	12,72	21,31	-10,85	-27,19; 5,48
<i>CA</i>	100,45	111,20	0,088	11,16	12,79	-10,75	-23,27; 1,78
<i>CC</i>	121,97	128,20	0,442	15,95	12,93	-6,23	-22,86; 10,40
<i>IMC</i>	32,89	35,38	0,198	2,83	5,51	-2,48	-6,39; 1,42
<i>CA CC</i>	0,83	0,87	0,308	0,08	0,05	-0,04	-0,12; 0,04
<i>CA/T</i>	0,59	0,64	0,075	0,05	0,06	-0,05	-0,12; 0,01

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Diferențele în dependență de proveniența subiecților din grupele IMC1 și IMC4 este redată în Tabelul 3.9. La persoanele supraponderale s-a observat că cei de proveniență rurală au CA/T mai mare cu 0,03 unități în raport cu cei din orașe ($p=0,014$, CI95%: 0,01-0,05).

Aceiași parametri, precum talia și masa, au fost semnificativ diferiți în grupul normoponderal. 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, adică grupul CA1 și grupul CA2 a identificat că cca 2/3 (65,68%) de subiecți au fost non-obezi (Tabelul 3.10). 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 decât subiecții cu obezitate abdominală ($p<10^{-6}$, CI95%: 12,03-15,02).

Tabelul 3.10 Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de CA

CA1=289, CA2=151, df=438

	<i>Media – CA1</i>	<i>Media – CA2</i>	<i>p-val</i>	<i>DS CA1</i>	<i>DS CA2</i>	<i>Media CA1 - - Media CA2</i>	<i>CI - - 95,0%;+95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,71	19,68	0,885	1,41	2,00	0,02	-0,30; 0,35
<i>Talia</i>	168,85	167,61	0,153	8,96	7,96	1,24	-0,46; 2,94
<i>MASA</i>	61,26	69,83	<10⁻⁶	11,78	16,01	-8,57	-11,22; -5,93
<i>CA</i>	75,91	89,44	<10⁻⁶	6,73	8,98	-13,53	-15,02; -12,03
<i>CC</i>	100,64	110,05	<10⁻⁶	9,96	12,86	-9,41	-11,59; -7,23
<i>IMC</i>	21,35	24,69	<10⁻⁶	2,90	4,34	-3,34	-4,03; -2,66
<i>CA CC</i>	0,76	0,82	<10⁻⁶	0,07	0,08	-0,06	-0,07; -0,04
<i>CA/T</i>	0,45	0,53	<10⁻⁶	0,03	0,05	-0,08	-0,09; -0,08

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

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 parametrilor antropometrici.

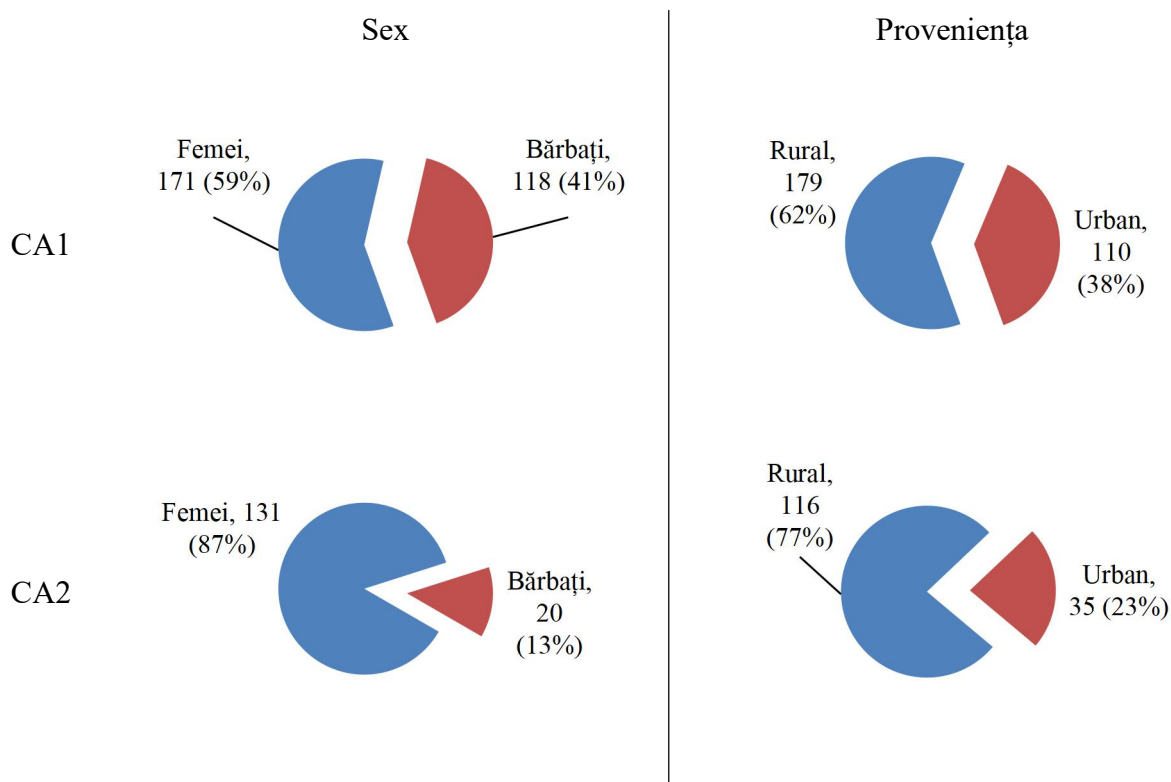


Fig. 3.6 Ponderea subiecților după sex și după proveniență în funcție de parametrul CA.

Ponderea bărbaților a fost de 41% în grupul CA1 și 13% în grupul CA2 ($\chi^2=35,06$, $p=5,0 \cdot 10^{-4}$) (Figura 3.6). Totodată, și proporția persoanelor de proveniență urbană a fost de 38% persoane non-obeze și 23% - obeze ($\chi^2=9,94$, $p=2,5 \cdot 10^{-3}$).

S-a observat că cota persoanelor obeze după parametrul CA/CC crește de la grupul subiecților non-obezi (3%) la cei obezi (21%) ($\chi^2=36,46$, $p=5 \cdot 10^{-4}$) (Figura 3.7). Proporția persoanelor cu parametrul CA/T normal față de cea a persoanelor cu valori anormale se modifică esențial ($\chi^2=247,37$, $p=5 \cdot 10^{-4}$).

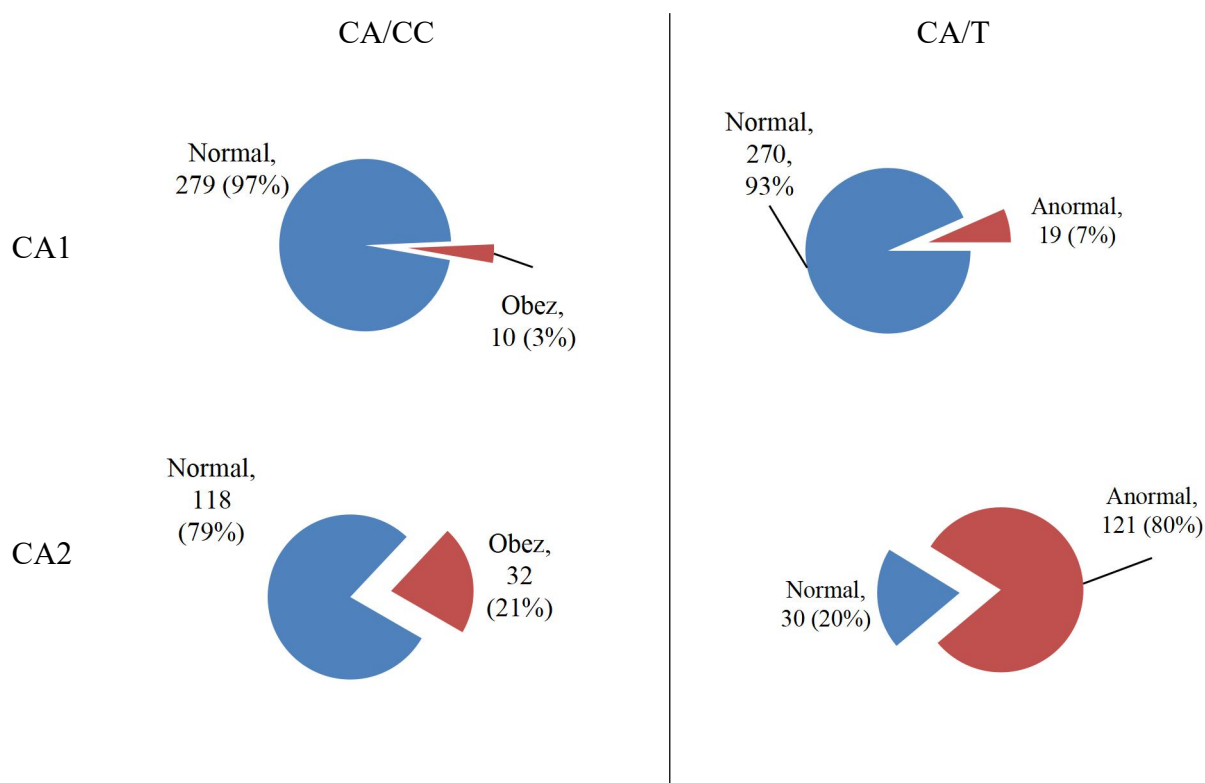


Fig. 3.7 Ponderea subiecților după parametrul CA/CC și după parametrul CA/T în grupele formate în funcție de parametrul CA.

Tabelul 3.11. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de sex din grupul CA1

	<i>Media – F</i>	<i>Media – B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI - - 95,0%; +95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,64	19,80	0,366	1,42	1,405	-0,15	-0,49; 0,18
<i>Talia</i>	163,28	176,92	<10⁻⁶	5,98	5,885	-13,65	-15,05; -12,25
<i>MASA</i>	54,05	71,71	<10⁻⁶	7,38	8,748	-17,66	-19,54; -15,79
<i>CA</i>	72,77	80,47	<10⁻⁶	4,87	6,443	-7,70	-9,01; -6,39
<i>CC</i>	99,64	102,08	0,040	10,96	8,126	-2,44	-4,78; -0,11
<i>IMC</i>	20,27	22,92	<10⁻⁶	2,57	2,621	-2,65	-3,26; -2,04
<i>CA CC</i>	0,74	0,79	<10⁻⁶	0,07	0,058	-0,05	-0,07; -0,04
<i>CA/T</i>	0,45	0,46	0,026	0,03	0,037	-0,01	-0,02; -0,00

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

În grupul CA2 se denotă că bărbații au toți parametrii antropometrici, cu excepția CC, semnificativ mai mari. Totodată, se observă o repartizare în funcție de vârstă a subiecților (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de sex din grupa CA2

	<i>Media – F</i>	<i>Media – B</i>	<i>p-val</i>	<i>DS F</i>	<i>DS B</i>	<i>Media F - - Media B</i>	<i>CI - - 95,0%; +95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,48	21,00	0,001	1,702	3,095	-1,52	-2,44; -0,60
<i>Talia</i>	165,53	181,25	<10⁻⁶	5,892	6,129	-15,72	-18,53; -12,91
<i>MASA</i>	65,83	96,09	<10⁻⁶	12,780	8,380	-30,26	-36,10; -24,43
<i>CA</i>	87,83	99,98	<10⁻⁶	8,350	5,037	-12,15	-15,95; -8,35
<i>CC</i>	109,42	114,21	0,121	13,391	7,559	-4,79	-10,86; 1,28
<i>IMC</i>	24,00	29,24	<10⁻⁶	4,187	1,979	-5,24	-7,13; -3,36
<i>CA CC</i>	0,81	0,88	<10⁻⁶	0,081	0,061	-0,07	-0,11; -0,03
<i>CA/T</i>	0,53	0,55	0,053	0,048	0,027	-0,02	-0,04; 0,00

Analizând provenienței participanșilor la studiu, 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) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de proveniență

<i>CA1, R=179, U=110, df=287</i>							
	<i>Media – U</i>	<i>Media – R</i>	<i>p-val</i>	<i>DS U</i>	<i>DS R</i>	<i>Media U - - Media R</i>	<i>CI - - 95,0%; +95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,67	19,73	0,755	1,54	1,34	-0,05	-0,39; 0,28
<i>Talia</i>	170,20	168,02	0,044	9,08	8,81	2,18	0,05; 4,31
<i>MASA</i>	62,32	60,61	0,232	12,10	11,57	1,71	-1,10; 4,52
<i>CA</i>	75,75	76,01	0,757	7,36	6,33	-0,25	-1,86; 1,35
<i>CC</i>	100,99	100,42	0,642	12,62	7,92	0,56	-1,81; 2,94
<i>IMC</i>	21,37	21,34	0,922	2,88	2,91	0,03	-0,66; 0,73
<i>CA CC</i>	0,76	0,76	0,762	0,08	0,06	-0,00	-0,02; 0,01
<i>CA/T</i>	0,45	0,45	0,074	0,04	0,03	-0,01	-0,02; 0,00
<i>CA2, R=116, U=35, df=149</i>							
	<i>Media – U</i>	<i>Media – R</i>	<i>p-val</i>	<i>DS U</i>	<i>DS R</i>	<i>Media U - - Media R</i>	<i>CI - - 95,0%; +95,0%</i>
<i>Vârsta</i>	19,74	19,66	0,838	1,65	2,10	0,08	-0,68; 0,84
<i>Talia</i>	169,80	166,95	0,063	9,44	7,38	2,85	-0,16; 5,86
<i>MASA</i>	75,49	68,13	0,017	19,41	14,50	7,36	1,36; 13,37
<i>CA</i>	92,08	88,64	0,047	10,67	8,30	3,43	0,04; 6,82
<i>CC</i>	110,26	109,99	0,914	12,56	13,00	0,27	-4,65; 5,19
<i>IMC</i>	25,95	24,31	0,050	5,13	4,02	1,64	-0,00; 3,28
<i>CA CC</i>	0,84	0,81	0,061	0,09	0,08	0,03	-0,00; 0,06
<i>CA/T</i>	0,54	0,53	0,235	0,06	0,04	0,01	-0,01; 0,03

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 circumferința abdominală 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 3.14).

Tabelul 3.14. Parametrii lipidici în lotul analizat

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. Lipoproteinele de densitate înaltă a fost $1,28 \pm 0,24$ mmol/l (de la 0,71 la 2,55 mmol/l), iar cele de densitate joasă – 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 (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Valorile parametrilor lipidici la indivizi în funcție de sex

	Media - F	Media - B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,31	1,23	0,002	0,25	0,23	0,08	0,03; 0,12
TC	4,38	4,21	0,006	0,59	0,58	0,17	0,05; 0,29
TG	1,45	1,46	0,913	0,26	0,24	-0,003	-0,06; 0,05
nonHDLc	2,97	3,12	0,008	0,54	0,53	-0,15	-0,26; -0,04
LDLc	2,35	2,26	0,090	0,52	0,53	0,09	-0,01; 0,20
IAP	0,05	0,08	0,016	0,11	0,10	-0,03	-0,05; -0,01

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Subiecții de sex feminin au avut conținutul de colesterol total 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 ($p=0,002$, CI 95%: 0,03-0,12). Bărbații s-au caracterizat prin conținutul mai înalt cu 0,15 mmol/l de 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 al procesului aterogenic pentru bărbații tineri.

Tinerii de proveniență rurală au avut valorile mai mari doar ale parametrului nonHDLc cu 0,15 mmol/l decât cei din oraș ($p=0,007$, C95%: 0,04-0,25) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Valorile parametrilor lipidici la indivizi în funcție de proveniență

	Media – R	Media - U	p-val	DS R	DS U	Media R - - Media U	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,28	1,29	0,910	0,24	0,25	0,01	-0,05; 0,05
TC	4,33	4,33	0,982	0,61	0,57	0,00	-0,12; 0,12
TG	1,46	1,44	0,349	0,27	0,24	0,03	-0,03; 0,08
nonHDLc	2,97	3,12	0,007	0,56	0,48	-0,15	-0,25; -0,04
LDLc	2,32	2,33	0,876	0,53	0,52	-0,01	-0,11; 0,10
IAP	0,06	0,05	0,547	0,11	0,11	0,01	-0,02; 0,03

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Diferențe semnificative ale parametrilor lipidici între subiecți au fost observate doar pentru conținutul de trigliceride între grupele IMC2 și IMC4 (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Diferențe dintre parametrii lipidici în diferite grupe de subiecți în baza IMC

	Parametrul Statistic	IMC1 (n=45)	IMC2 (n=304)	IMC3 (n=71)	IMC4 (n=20)
HDLc	<i>Media ±SD</i>	1,30±0,17	1,29±0,26	1,26±0,21	1,22±0,22
	<i>Min - Max</i>	0,93-1,61	0,71-2,55	0,75-2,00	0,88-1,80
TC	<i>Media ±SD</i>	4,35±0,51	4,33±0,59	4,28±0,66	4,38±0,54
	<i>Min - Max</i>	3,26-5,46	2,93-6,52	2,87-6,89	3,53-5,98
TG	<i>Media ±SD</i>	1,45±0,34	1,44±0,23 ^{2/4}	1,48±0,27	1,56±0,33 ^{2/4}
	<i>Min - Max</i>	1,08-2,86	1,04-2,91	1,08-2,29	1,12-2,29
nonHDLc	<i>Media ±SD</i>	2,96±0,63	3,02±0,51	3,00±0,60	3,12±0,55
	<i>Min - Max</i>	0,28-4,22	0,12-4,22	1,87-5,76	2,07-3,93
LDLc	<i>Media ±SD</i>	2,33±0,44	2,32±0,51	2,29±0,61	2,38±0,52
	<i>Min - Max</i>	1,35-3,19	0,82-3,97	1,30-5,04	1,68-3,92
IAP	<i>Media ±SD</i>	0,04±0,11	0,05±0,11	0,07±0,11	0,10±0,10
	<i>Min - Max</i>	-0,14-0,49	-0,26-0,41	-0,15-0,31	-0,10-0,28

Nota: ^{2/4} - semnificația statistică a diferențelor dintre IMC2 și IMC4.

Printre persoanele subponderale, 8,9% au avut nivel modificat de TC. Cota subiecților normoponderali și supraponderali cu conținut modificat de TC a fost 13,2% și, respectiv, 14,1%. Însă cota acestora printre subiecții obezi a fost doar de 5%. Cei mai mulți participanți la studiu cu nivel modificat de lipide au fost identificați după nivelul HDLc (Figura 3.8). 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%).

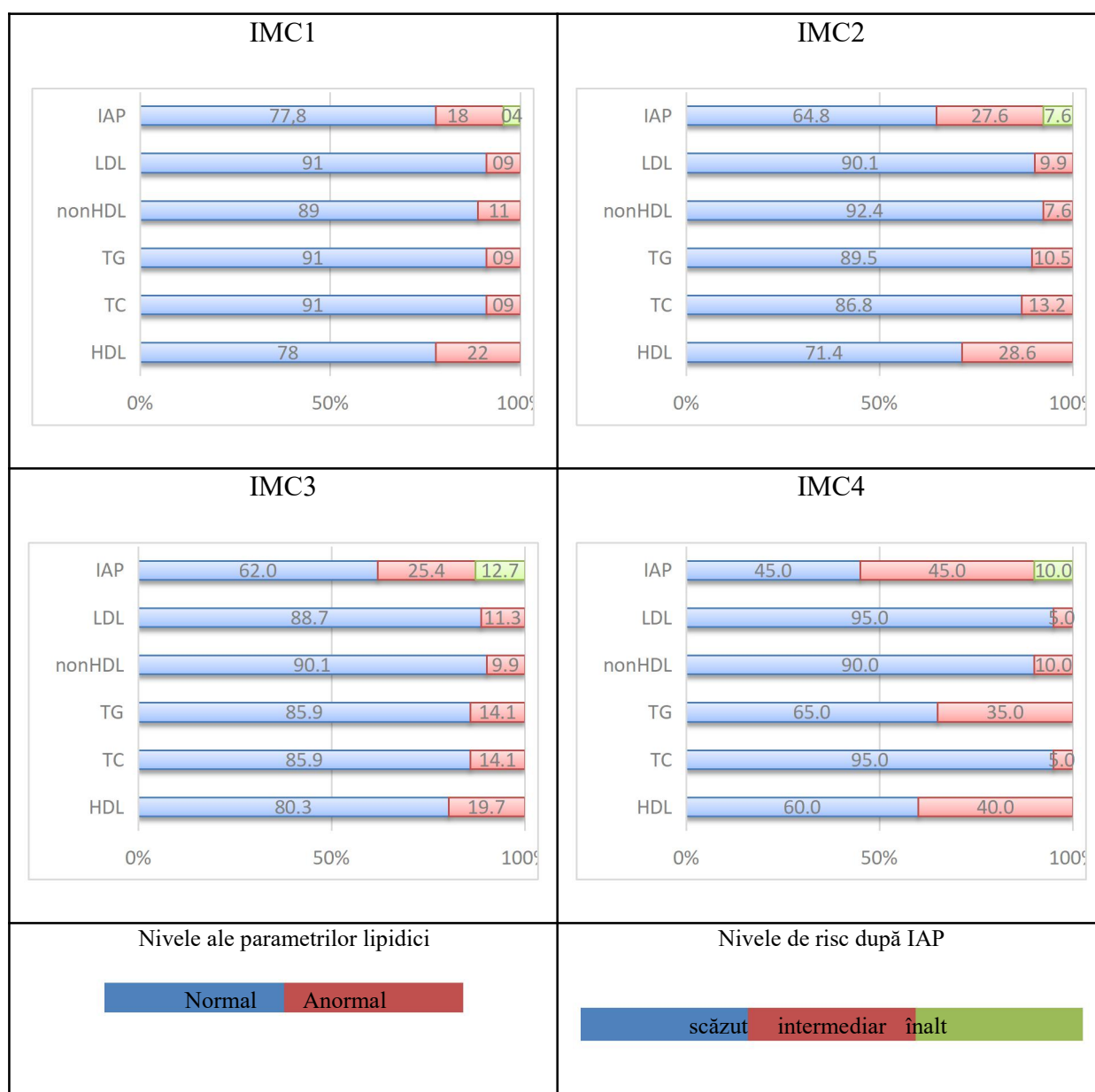


Fig. 3.8. Repartizarea indivizilor după nivelele parametrilor lipidici în funcție de IMC.

Ponderea persoanelor cu conținutul modificat de trigliceride 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% dintre subiecții supraponderali și obezi, și 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 aterosclerotic scade de la persoanele subponderale (77,8%) spre cele cu obezitate (45,0%), iar cota subiecților cu

riscul intermediar a crescut (17,8%, respectiv, 45,0%). Cota persoanelor cu risc înalt a fost minimală în grupul IMC1 (4,4%) și cea mai înaltă la cei supraponderali (12,7%).

În grupul IMC1, femeile au avut valori cu tendință de creștere pentru toți parametrii lipidici, în afară de HDLc și TG, dar diferențe semnificative nu au fost observate (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Valorile parametrilor lipidici la subiecții din grupul IMC1 în funcție de sex

	Media – F	Media - B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,30	1,31	0,863	0,17	0,16	-0,01	-0,16; 0,14
TC	4,36	4,29	0,752	0,47	0,76	0,07	-0,38; 0,53
TG	1,43	1,57	0,349	0,29	0,57	-0,14	-0,44; 0,16
nonHDLc	2,98	2,86	0,655	0,67	0,31	0,13	-0,44; 0,69
LDLc	2,35	2,19	0,428	0,43	0,54	0,16	-0,24; 0,55
IAP	0,04	0,07	0,607	0,11	0,11	-0,03	-0,12; 0,07

În grupul subiecților normoponderali au fost observate diferențe semnificative pentru colesterolul total și HDLc (Tabelul 3.19). 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, $p=0,01$).

Tabelul 3.19. Valorile parametrilor lipidici la subiecții din grupul IMC2 în funcție de sex

	Media - F	Media - B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,32	1,22	0,002	0,26	0,24	0,10	0,04; 0,17
TC	4,39	4,19	0,007	0,60	0,55	0,21	0,06; 0,35
TG	1,44	1,44	0,946	0,25	0,19	-0,00	-0,06; 0,06
nonHDLc	2,99	3,10	0,116	0,51	0,48	-0,10	-0,23; 0,03
LDLc	2,35	2,25	0,113	0,52	0,49	0,10	-0,03; 0,23
IAP	0,04	0,08	0,010	0,12	0,11	-0,04	-0,07; -0,01

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

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 (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Valorile parametrilor lipidici la subiecții din grupul IMC3 în funcție de sex

	Media - F	Media - B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,27	1,25	0,626	0,22	0,21	0,03	-0,08; 0,13
TC	4,31	4,26	0,733	0,67	0,66	0,06	-0,26; 0,37
TG	1,50	1,46	0,543	0,31	0,25	0,04	-0,09; 0,17
nonHDLc	2,79	3,16	0,009	0,48	0,65	-0,37	-0,65; -0,10
LDLc	2,29	2,28	0,951	0,58	0,64	0,01	-0,28; 0,30
IAP	0,07	0,07	0,916	0,11	0,14	0,00	-0,05; 0,05

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

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 (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Valorile parametrilor lipidici la subiecții din grupul IMC4 în funcție de sex

	Media - F	Media - B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,22	1,24	0,836	0,15	0,32	-0,02	-0,24; 0,20
TC	4,44	4,27	0,516	0,65	0,26	0,17	-0,37; 0,71
TG	1,60	1,48	0,478	0,31	0,39	0,11	-0,22; 0,45
nonHDLc	2,99	3,37	0,146	0,57	0,44	-0,38	-0,90; 0,15
LDLc	2,43	2,29	0,592	0,61	0,31	0,14	-0,38; 0,65
IAP	0,11	0,08	0,453	0,11	0,09	0,04	-0,06; 0,14

Spre deosebire de celelalte grupe, la care nivelul IAP a fost 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 toate grupele de subiecți, 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 cei de proveniență rurală ($p=0,019$, CI95%: 0,02-0,27) (Tabelul 3.22).

Parametrul IAP a caracterizat grupele de indivizi după proveniența lor cu risc scăzut, cu excepția persoanelor din orașe din grupa IMC4, pentru care această valoare medie a fost $0,12 \pm 0,13$.

Tabelul 3.22. Valorile parametrilor lipidici în funcție de proveniență

<i>IMC1 R=27, U=18, df=43</i>							
	Media - R	Media - U	p-val	DS R	DS U	Media R - - Media U	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,33	1,25	0,105	0,17	0,16	0,08	-0,02; 0,18
TC	4,34	4,37	0,840	0,52	0,51	-0,03	-0,35; 0,28
TG	1,44	1,46	0,818	0,31	0,38	-0,02	-0,23; 0,18
nonHDLc	2,84	3,15	0,109	0,67	0,54	-0,31	-0,69; 0,07
LDLc	2,29	2,39	0,452	0,43	0,46	-0,10	-0,38; 0,17
IAP	0,03	0,06	0,321	0,09	0,13	-0,03	-0,10; 0,03
<i>IMC2 R=210, U=94, df=302</i>							
	Media - R	Media - U	p-val	DS R	DS U	Media R - - Media U	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,29	1,29	0,959	0,25	0,28	-0,00	-0,07; 0,06
TC	4,35	4,30	0,540	0,62	0,54	0,05	-0,10; 0,19
TG	1,45	1,41	0,148	0,25	0,18	0,04	-0,01; 0,10
nonHDLc	2,98	3,12	0,019	0,52	0,46	-0,15	-0,27; -0,02
LDLc	2,33	2,31	0,687	0,53	0,47	0,03	-0,10; 0,15
IAP	0,05	0,04	0,485	0,11	0,11	0,01	-0,02; 0,04

IMC3 R=43, U=28, df=69							
	Media - R	Media - U	p-val	DS R	DS U	Media R - - Media U	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,23	1,30	0,212	0,21	0,20	-0,06	-0,17; 0,04
TC	4,24	4,33	0,577	0,66	0,67	-0,09	-0,41; 0,23
TG	1,48	1,47	0,784	0,28	0,27	0,02	-0,12; 0,15
nonHDLc	2,95	3,06	0,458	0,69	0,44	-0,11	-0,40; 0,18
LDLc	2,27	2,31	0,808	0,57	0,67	-0,04	-0,33; 0,26
IAP	0,08	0,05	0,295	0,11	0,10	0,03	-0,02; 0,08
IMC4 R=15, U=5, df=18							
	Media - R	Media - U	p-val	DS R	DS U	Media R - - Media U	CI - - 95,0%;+95,0%
HDLc	1,22	1,22	0,991	0,23	0,20	-0,00	-0,24; 0,24
TC	4,30	4,62	0,267	0,41	0,84	-0,32	-0,90; 0,26
TG	1,53	1,63	0,563	0,33	0,36	-0,10	-0,47; 0,26
nonHDLc	3,12	3,13	0,969	0,51	0,71	-0,01	-0,62; 0,60
LDLc	2,31	2,58	0,333	0,41	0,79	-0,27	-0,83; 0,30
IAP	0,09	0,12	0,605	0,09	0,13	-0,03	-0,14; 0,08

Evaluarea asocierii parametrilor lipidici analizați cu cele patru grupe de subiecți (IMC1-IMC4) a demonstrat că doar TG sunt asociate semnificativ cu clasificarea utilizată ($\chi^2=11,31$, $p=0,01$), ce posibil este determinat de metabolismul TG și dezvoltarea obezității (Tabelul 3.23). Pe de altă parte, acest fapt denotă că ceilalți parametri nu pot fi utilizați în limitele studiului nostru drept criteriu de asociere cu dezvoltarea obezității la subiecții studiați.

Tabelul 3.23. Evaluarea asocierii dintre nivelele parametrilor lipidici și grupele de subiecți

Parametrul lipidic	χ^2	P
<i>HDLc</i>	4,55	0,208
<i>TC</i>	1,85	0,605
<i>TG</i>	11,31	0,010
<i>nonHDLc</i>	0,97	0,809
<i>LDLc</i>	0,74	0,864

Totodată, analizând numărul de subiecți cu nivel normal și cel modificat al lipidelor în cadrul fiecărei grupe a demonstrat că doar pentru persoanele subponderale și cele supraponderale nu există diferențe semnificative ($\chi^2=5,72$, $p=0,221$; $\chi^2=3,41$, $p=0,492$) (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. Evaluarea asocierii dintre numărul subiecților și nivelele parametrilor lipidici

	N	χ^2	p
IMC1	45	5,72	0,221
IMC2	304	72,17	$7,9 \cdot 10^{-15}$
IMC3	71	3,41	0,492
IMC4	20	15,21	0,004

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.

Repartizarea subiecților după circumferința abdominală a fost asociată doar cu conținutul de nonHDLc, care a fost mai mare cu 0,27 mmol/l la non-obezi ($p < 10^{-6}$, CI95%: 0,17-0,38). Pe de altă parte la subiecții obezi au fost notate valori cu tendință de creștere pentru ceilalți parametri, însă nesemnificativ (Tabelul 3.25).

Tabelul 3.25. Valorile parametrilor lipidici la subiecți conform clasificării CA

	Media – CA1	Media – CA2	p-val	DS CA1	DS CA2	Media CA1 - Media CA2	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,28	1,30	0,356	0,25	0,22	-0,02	-0,07; 0,03
TC	4,31	4,36	0,442	0,60	0,59	-0,05	-0,16; 0,07
TG	1,44	1,48	0,078	0,25	0,28	-0,05	-0,10; 0,01
nonHDLc	3,11	2,84	<10⁻⁶	0,53	0,51	0,27	0,17; 0,38
LDLc	2,32	2,32	0,989	0,52	0,53	-0,00	-0,10; 0,10
IAP	0,05	0,06	0,807	0,11	0,11	-0,00	-0,02; 0,02

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

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) (Tabelul 3.26) în raport cu bărbații non-obezi.

Tabelul 3.26. Valorile parametrilor lipidici la subiecți în funcție de sex din grupul CA1

	Media – F	Media – B	p-val	DS F	DS B	Media F - Media B	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,31	1,22	0,005	0,26	0,233	0,09	0,03; 0,14
TC	4,39	4,20	0,010	0,58	0,603	0,18	0,04; 0,32
TG	1,42	1,46	0,186	0,25	0,241	-0,04	-0,10; 0,02
nonHDLc	3,12	3,10	0,838	0,52	0,540	0,01	-0,11; 0,14
LDLc	2,37	2,25	0,059	0,50	0,545	0,12	-0,00; 0,24
IAP	0,04	0,08	0,003	0,12	0,106	-0,04	-0,07; -0,01

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

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) (Tabelul 3.27).

Proveniența subiecților nu a determinat diferențe semnificative nici la cei non-obezi, nici la cei obezi (Tabelul 3. 28).

Tabelul 3.27. Valorile parametrilor antropometrici la subiecți în funcție de sex din grupul CA2

	Media – F	Media – B	p-val	DS F	DS B	Media F - - Media B	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,30	1,27	0,491	0,221	0,223	0,04	-0,07; 0,14
TC	4,37	4,28	0,511	0,607	0,415	0,09	-0,19; 0,37
TG	1,49	1,42	0,297	0,278	0,261	0,07	-0,06; 0,20
nonHDLc	2,78	3,20	<10⁻⁶	0,495	0,466	-0,42	-0,65; -0,19
LDLc	2,32	2,30	0,867	0,545	0,403	0,02	-0,23; 0,27
IAP	0,06	0,05	0,768	0,110	0,087	0,01	-0,04; 0,06

Notă: valorile reprezentate prin bold sunt statistic semnificative.

Tabelul 3.28. Valorile parametrilor lipidici la subiecți în funcție de proveniență

CA1 R=179, U=110, df=287							
	Media – U	Media – R	p-val	DS U	DS R	Media U - - Media R	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,28	1,27	0,791	0,27	0,24	0,01	-0,05; 0,07
TC	4,33	4,30	0,662	0,58	0,61	0,03	-0,11; 0,17
TG	1,42	1,45	0,281	0,23	0,26	-0,03	-0,09; 0,03
nonHDLc	3,17	3,08	0,136	0,45	0,57	0,10	-0,03; 0,22
LDLc	2,34	2,31	0,529	0,53	0,52	0,04	-0,08; 0,16
IAP	0,05	0,06	0,460	0,12	0,11	-0,01	-0,04; 0,02
CA2 R=116, U=35, df=149							
	Media – U	Media – R	p-val	DS U	DS R	Media U - - Media R	CI - - 95,0%; +95,0%
HDLc	1,30	1,30	0,968	0,18	0,23	0,00	-0,08; 0,09
TC	4,31	4,37	0,596	0,53	0,60	-0,06	-0,28; 0,16
TG	1,50	1,48	0,732	0,27	0,28	0,02	-0,09; 0,12
nonHDLc	2,95	2,80	0,152	0,51	0,51	0,14	-0,05; 0,33
LDLc	2,27	2,34	0,488	0,49	0,54	-0,07	-0,27; 0,13
IAP	0,06	0,06	0,896	0,10	0,11	0,00	-0,04; 0,04

S-a observat asocierea parametrilor lipidici analizați cu grupul corespunzător de subiecți după nivelul de trigliceride și nonHDLc ($\chi^2=6,57$, $p=0,01$; $\chi^2=5,03$, $p=0,025$) (Tabelul 3. 29).

Tabelul 3.29. Evaluarea asocierii dintre nivelele parametrilor lipidici și grupele de subiecți

Parametrul lipidic	χ^2	P
HDLc	0,005	0,943
TC	0,013	0,909
TG	6,574	0,010
nonHDLc	5,029	0,025
LDLc	$7,9 \cdot 10^{-31}$	1,000

Indiferent de lipsa sau prezența obezității, după toți parametrii lipidici există o asociere puternică cu numărul de subiecți cu nivel normal sau cel patologic modificat al lipidelor ($\chi^2=54,38$, $p=4,39 \cdot 10^{-11}$; $\chi^2=3,41$, $p=72,17 \cdot 10^{-8}$) (Tabelul 3. 30).

Tabelul 3.30. Evaluarea asocierii dintre numărul de subiecți și nivelele parametrilor lipidici

	n	χ^2	P
CA1	289	54,38	$4,39 \cdot 10^{-11}$
CA2	151	72,17	$3,83 \cdot 10^{-8}$

Evaluarea nivelurilor de conținut al lipidelor și asocierea lor cu grupele de subiecți formați în baza parametrilor antropometrici a demonstrat o asociere statistică veridică.

3.3. Asocierea dintre parametrii lipidici și statutul antropometric

Trebuie de remarcat faptul că 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 cu nivele normale (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. Repartizarea numărului de persoane după numărul parametrilor lipidici modificați pe care l-au avut a demonstrat o asociere inversă (Figura 3.9).

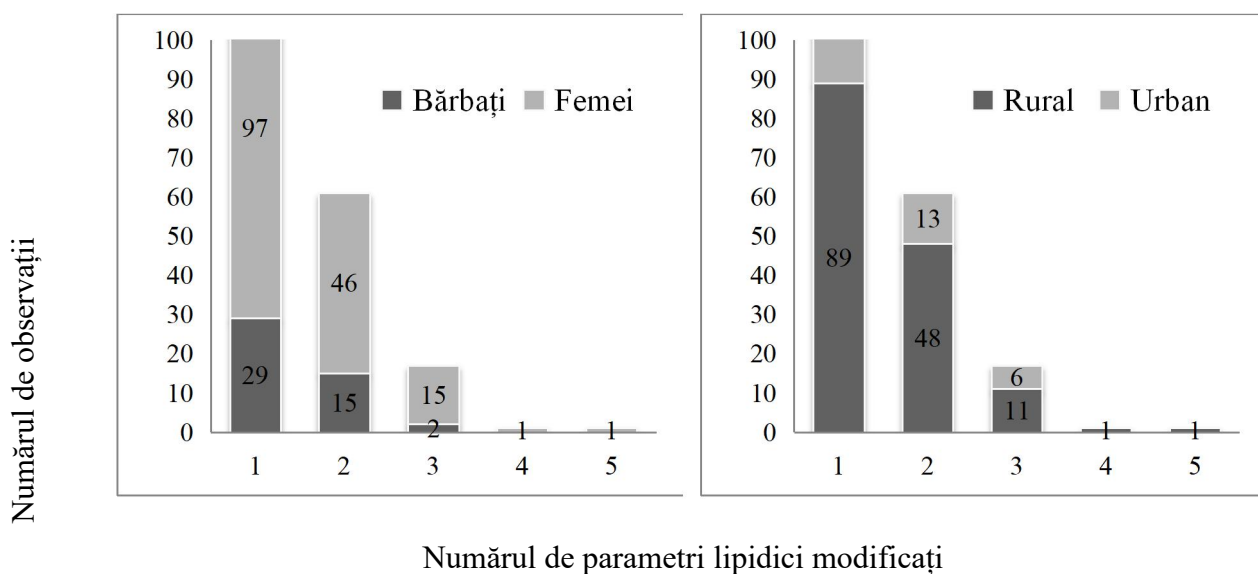


Fig. 3.9. Variația numărului de subiecți de sex diferit ce posedă cel puțin un parametru lipidic modificat.

Se observă că persoanele care au avut patru și cinci parametri lipidici modificați sunt de proveniență urbană și sunt de sexul feminin. Totodată, persoana cu patru parametri lipidici modificați a avut conținutul normal de trigliceride și valori normale ale parametrilor antropometrici, fiind inclusă în grupa subiecților subponderali după IMC.

Pentru analiza asocierii dintre parametrii antropometrici și dislipidemie la subiecții analizați, am comparat grupul format din IMC3 și IMC4 cu CA2. Raportul dintre parametrii antropometrici și profilurile lipidice modificate a fost diferit (Figura 3.10.).

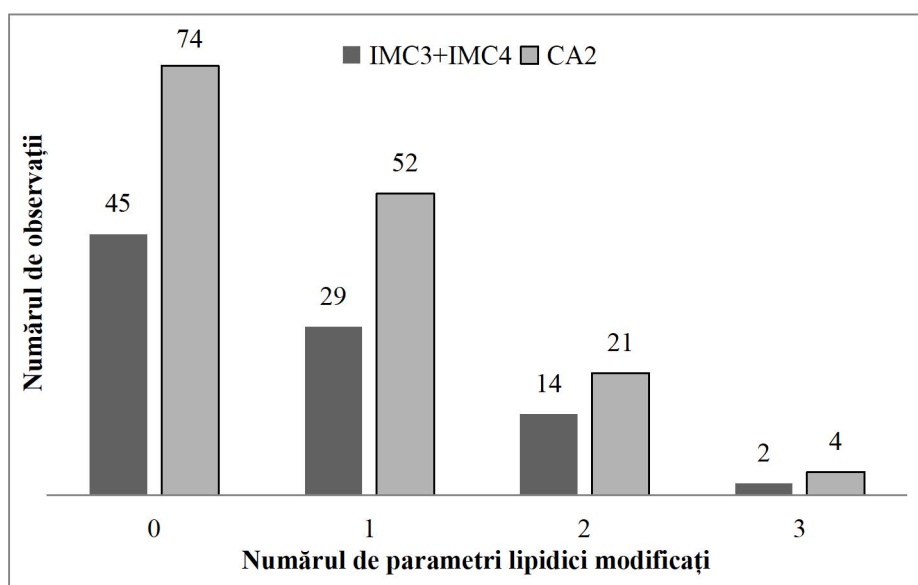


Fig. 3.10. Numărul subiecților identificați prin parametrii antropometrici cu profil lipidic modificat.

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 din 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

antropometrice nu au avut capacitate statistic semnificativă de a delimita subiecții normali de cei obezi (OR=1,04; CI95%: 0,62-1,76, p=0,882).

Analiza mai detaliată a identificat 92 de subiecți cu obezitate abdominală 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. Doi subiecți cu mai mult de 3 parametri lipidici modificați au fost depistați cu valori antropometrice anormale, care aparțin grupei CA2, însă o femeie era supraponderală, pe când cealaltă era cu obezitate de gradul III. Printre cei supraponderali câte 22,5% de subiecți au avut un singur și doi parametri lipidici modificați și o persoană 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, obează după CA, a fost repartizată în grupul IMC1, toți parametri lipidici fiind în limitele normei.

Rapoartele calculate au demonstrat o asociere complexă. Astfel, din numărul persoanelor obeze după CA, 32 au fost considerate obeze după raportul CA/CC și doar 59% au avut parametrul lipidic modificat. În același timp 121 de subiecți au avut valori anormale ale parametrului 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% [153-155].

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 [40]. În cadrul studiului realizat s-au raportat următoarele valori medii ale IMC: 23,8 kg/m² la bărbați și 21,9 kg/m² la femei. În studiul efectuat în rândul studenților italieni, ponderea obezității centrale documentată în cercetare a fost mai mică decât în studiul nostru, reprezentând 11% [156]. Există o serie de studii care demonstrează faptul că CA este un instrument *screening* cu o putere discriminatorie superioară în raport cu IMC, în contextul bolilor cardiovasculare [157-159].

Analizând datele studiului curent, s-a demonstrat, că utilizarea IMC ca indicator unic de

risc CV poate duce la “clasificări eronate” a persoanelor cu dislipidemie și cu masa corporală “normală”, implicând ulterior lipsa de acțiuni consecvente și evoluând în entități nozologice nefaste. Un grup de autori au obținut dovezi robuste în favoarea obezității evaluate prin indicatorul raportul circumferința abdomenului/talie (CA/T), drept un predictor mai bun al riscului CV la adolescenți [160-162]. Evaluarea valorii predictive a CA/T ar putea fi utilă pentru populația tânără din Moldova.

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 posibila 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 CA. Tendința constatată a fost independentă de nivelul lipidelor [28]. Totodată, la femeile cu concentrațiile lipidelor serice anormale obezitatea centrală exprimată prin circumferința abdomenului a fost mai evidentă decât obezitatea generală determinată prin IMC [163].

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 [40]. 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.

Studiul *Bogalusa Heart* demonstrează, că adipozitatea atestată la tinerii adulți cu vârstele cuprinse între 19-26 ani este un factor de risc cardiovascular major, care contribuie la dezvoltarea *pattern*-ului profilului lipidic modificat, iar concentrațiile serice ale colesterolului total au fost mai mari la femei decât la bărbați. Adicional, s-a demonstrat că concentrațiile serice ale LDLc au fost mai mari la bărbați decât la femei, dar ale HDLc au fost mai mari la femei decât la bărbați [164]. O cercetare epidemiologică multicentrică consacrată factorilor de risc coronarieni (studiul CARDIA), realizat în grupul de vârstă 19-26 ani, a demonstrat că

concentrațiile ale LDLc au fost în medie mai mari la bărbați, însă nu a existat nici o diferență statistic semnificativă între sexe pentru concentrațiile serice ale colesterolului total. Concentrația medie a HDLc a fost mai mică la bărbați decât la femei. Concentrația medie a TG a fost mai mare la bărbați [165]. O altă lucrare realizată în populația copiilor și tinerilor adulți finlandezi a demonstrat, că 6-15% femei și 4-12% bărbați înregistrează LDLc cu valori peste 4,0 mmol/l, iar 1,5% femei și 4, 6% bărbați au înregistrat HDLc cu valori sub 1,0 mmol/l [166].

Ambele studii (Bogalusa Heart si CARDIA) au descoperit că concentrațiile mari ale lipidelor serice la tineri evoluează în entități cardiovasculare în decadele ulterioare, iar nivelul acestora au tendința de a fi urmărite din copilărie la maturitate [164, 165]. Prin urmare, programele de prevenție sunt importante la etapele timpurii de dezvoltare a individului pentru formarea stilului de viață sănătos, deoarece ulterior modificările factorilor de risc pot evolua în entități nozologice ireversibile [167].

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Sexul a influențat toți parametrii antropometrici studiați, cu excepția circumferinței coapselor (CC), care a fost nesemnificativ mai mare la femei. Ceilalți parametri au avut valori mai mari la bărbați, cu excepția raportului dintre circumferința abdominală (CA) și talia (Talie). Subiecții de proveniență rurală au avut valorile mai mari ale parametrilor CA, CC, IMC și CA/T, ultimul fiind semnificativ mai mare.
2. Studiul realizat a constatat supraponderabilitate/obezitate de tip general la fiecare al cincilea subiect, iar fiecare al treilea manifesta obezitate de tip abdominal (după CA). Obezitatea centrală și generală a prevalat în rândul femeilor de proveniență rurală.
3. 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 parametri lipidici modificați ($p=0,5 \cdot 10^{-3}$), analiza șanselor a denotat că niciunul dintre acești parametri antropometrici nu a avut capacitate statistic semnificativă de a delimita subiecții fără obezitate de cei obezi (OR=1,04; CI95%: 0,62-1,76, $p=0,882$).
4. A fost stabilit că 46,82% din participanți au avut spectrul lipidic modificat proaterogen. 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. Așadar, CA este un instrument *screening* cu o putere discriminatorie superioară în contextul dislipidemiilor.
5. Dintre subiecții cu parametrii lipidici cu nivele normale (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.

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. Conform datelor din catalogul GWAS 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 [144-146]. Locusul a fost înalt asociat cu conținutul HDLc (OR = 1,31; [1,11-1,51], $p=3 \cdot 10^{-49}$). În populația Republicii Moldova, acest locus a fost analizat la 439 subiecți din lotul de interes, majoritatea fiind homozigoți TT (327 persoane) (Figura 4.1).

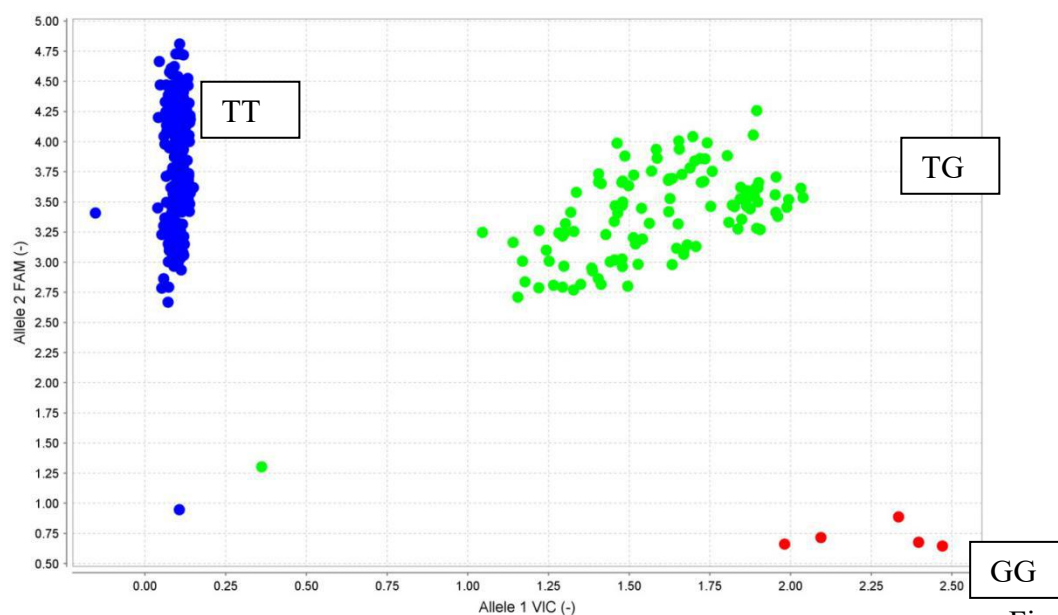


Fig. 4.1.

Rezultatele genotipării SNP-ului *LIPG_rs7241918*.

Aproximativ o pătrime (24,4%) au fost heterozigoți și doar 5 persoane au fost homozigote după alela minoră. Locusul s-a aflat în echilibrul populațional ($p_{\text{cor}}=0,310$).

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 o frecvență variată, între 0,39 și 0,40 [144-146]. Asocierea maximală a fost demonstrată cu HDLc ($\text{OR}=1,45$, [1,29-1,61], $p=3*10^{-96}$). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți din lotul studiat, majoritatea fiind homozigoți GG (53,3%) (Figura 4.2).

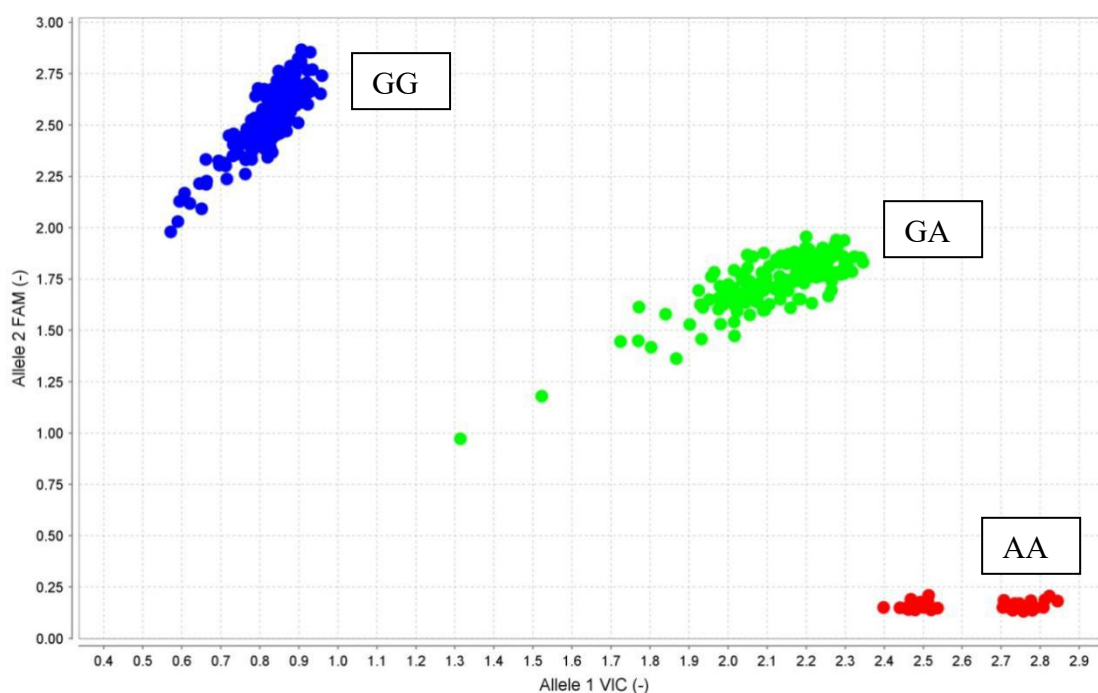


Fig. 4.2. Rezultatele genotipării SNP-ului *LIPC_rs1532085*.

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 ($p_{\text{cor}}=0,917$).

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 [144-146]. Cea mai înaltă valoare $\text{OR}=5,65$ ([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) (Figura 4.3).

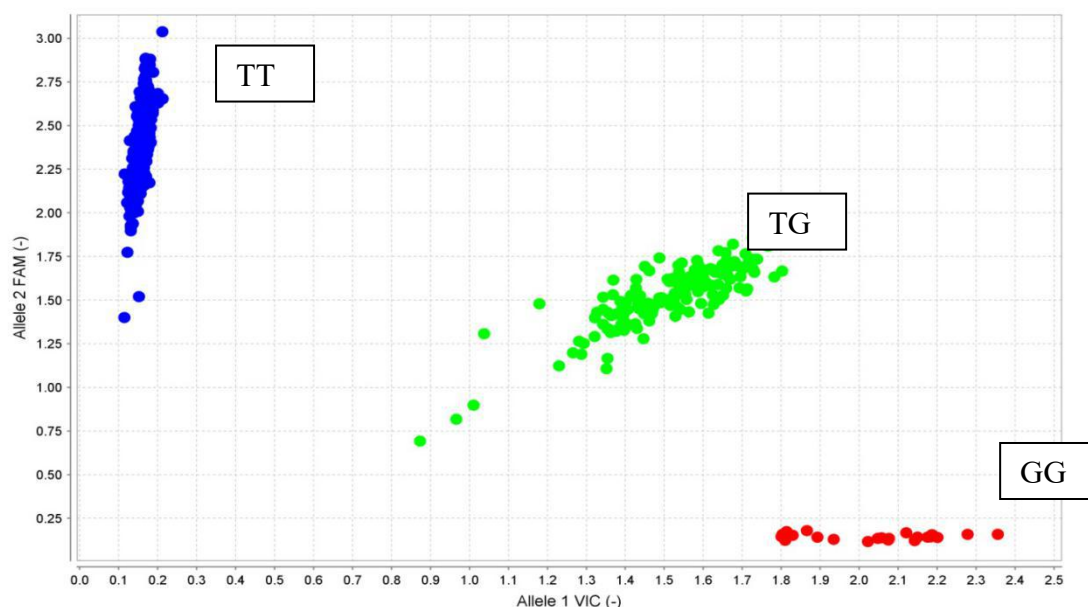


Fig. 4.3. Rezultatele genotipării SNP-ului *CELSR2_rs629301*.

O treime dintre subiecți au fost heterozigoți, iar 21 de persoane – homozigote după G. Locusul la fel a fost în echilibrul Hardy-Weinberg ($p_{\text{cor}}=0,903$).

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 polimorfism A și G în cadrul intronului, frecvența lui observată variind între 0,39 și 0,41 [144-146]. 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) (Figura 4.4).

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 ($p_{\text{cor}}=0,510$).

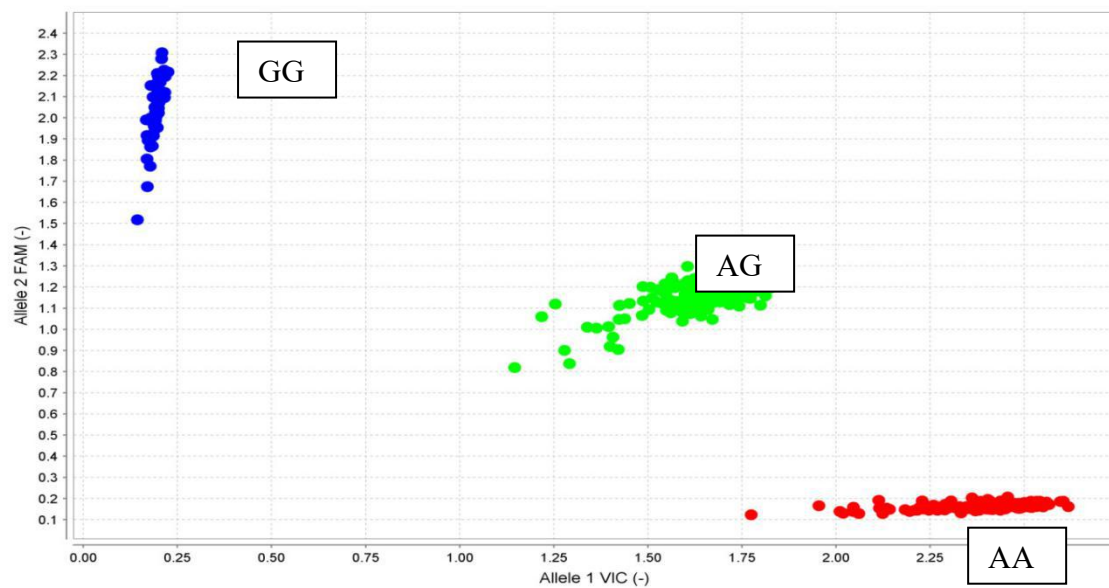


Fig. 4.4. Rezultatele genotipării SNP-ului *GALNT2_rs4846914*.

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 [144-146] (Figura 4.5).

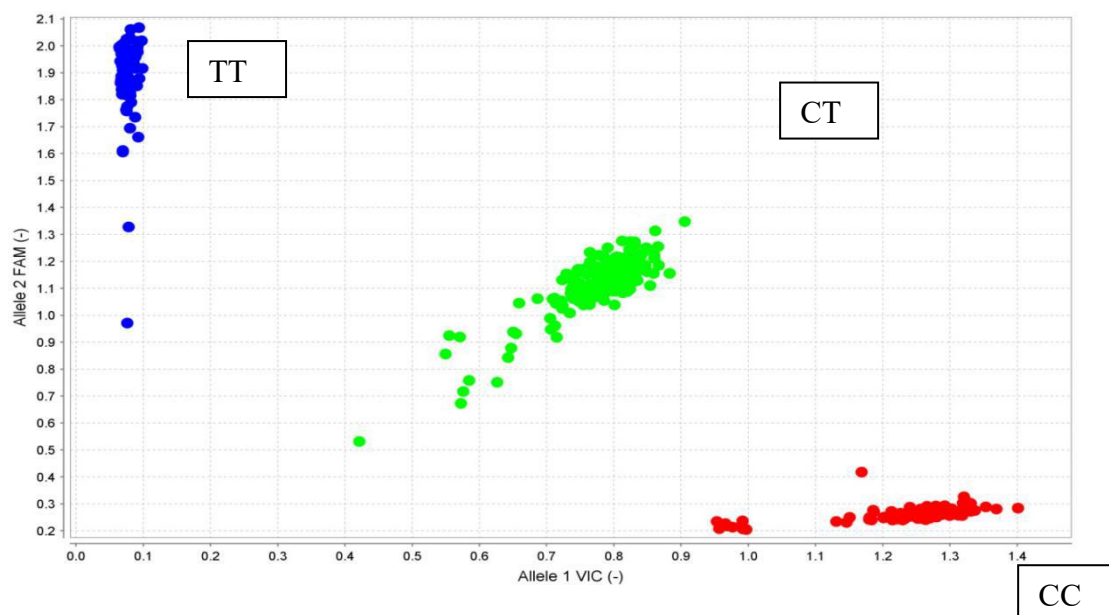


Fig. 4.5. Rezultatele genotipării SNP-ului *GCKR_rs1260326*.

OR maximal a fost 8,76 ([7,98-9,54]) în asociere cu trigliceridele ($p = 6 \cdot 10^{-133}$). 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 Trigliceridele – OR=5,99 ([5,11-6,87]), ($p=10^{-30}$) [144]. În lotul testat, a fost posibil de a stabili genotipul la 438 de persoane (Figura 4.6).

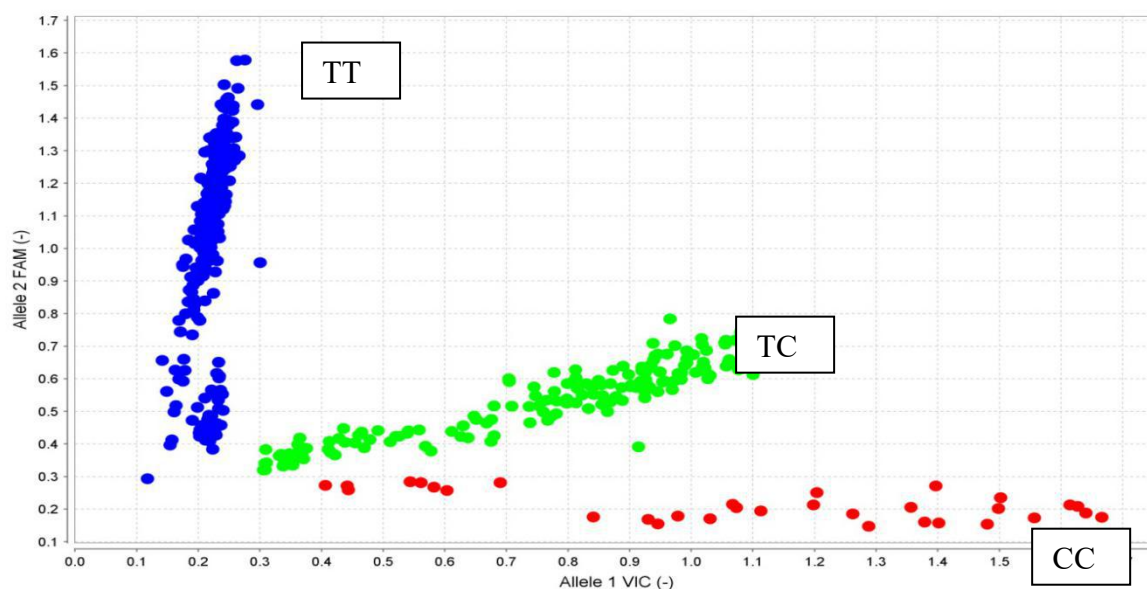


Fig. 4.6. Rezultatele genotipării SNP-ului *APOB rs1042034*.

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 [144-146]. 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, din care jumătate (50%) sunt homozigote CC (Figura 4.7).

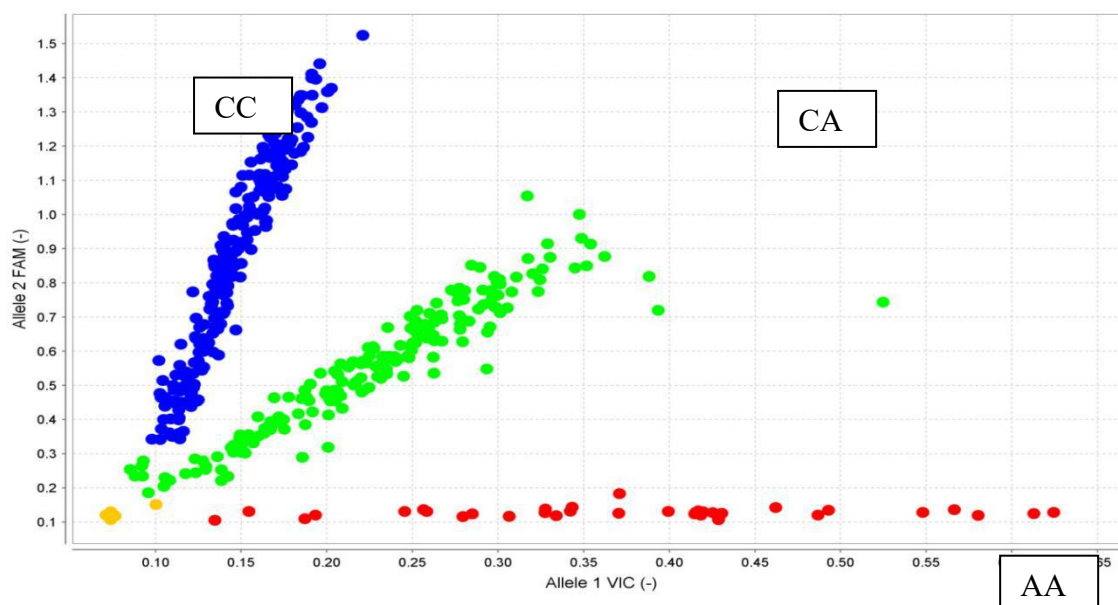


Fig. 4.7. Rezultatele genotipării SNP-ului *CETP_rs3764261*.

Ceilalți au fost purtători ai alelei minore A, dintre care homozigote 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 [144-146]. Asocierea maximală a fost demonstrată cu trigliceridele ($\text{OR}=13,64$, [12.37-14.91], $p=2*10^{-115}$), dar a fost demonstrată și asocierea cu HDLc ($\text{OR}=2,25$, [2,01-2,49], $p=10^{-97}$). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți AA (78,4%) (Figura 4.8).

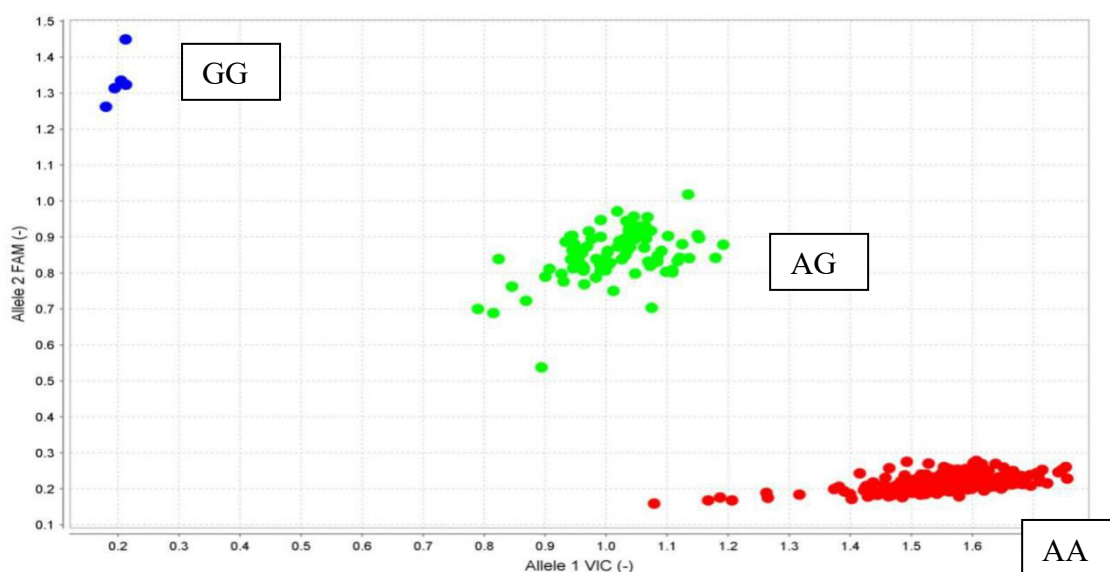


Fig. 4.8. Rezultatele genotipării SNP-ului *LPL_rs12678919*.

A cincea parte din studenții studiați (20,5%) au avut genotipul heterozigot, iar genotipul homozigot patogenic a fost identificat la 5 subiecți. A fost constatată prezența echilibrul 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 [145] și 0,34 [144]. 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 trigliceridele, $OR=4,94$ ($[4.16-5.72]$, $p=9*10^{-43}$). Din 438 de subiecți, majoritatea persoanelor (53%), au avut genotipul homozigot după alela T (Figura 4.9).

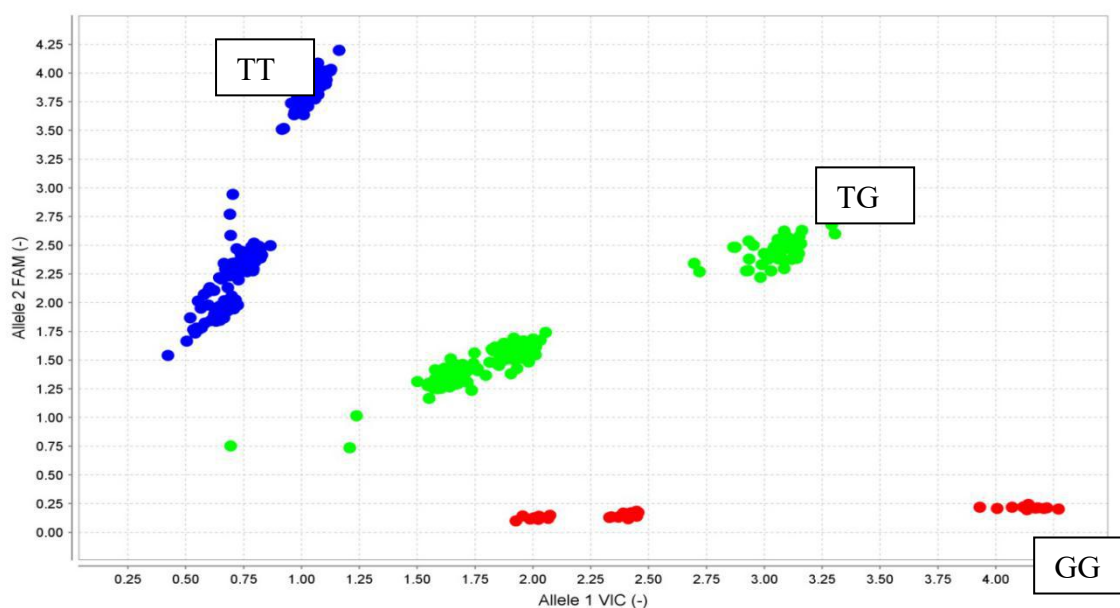


Fig. 4.9. Rezultatele genotipării SNP-ului *DOCK7_rs2131925*.

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 locii 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.

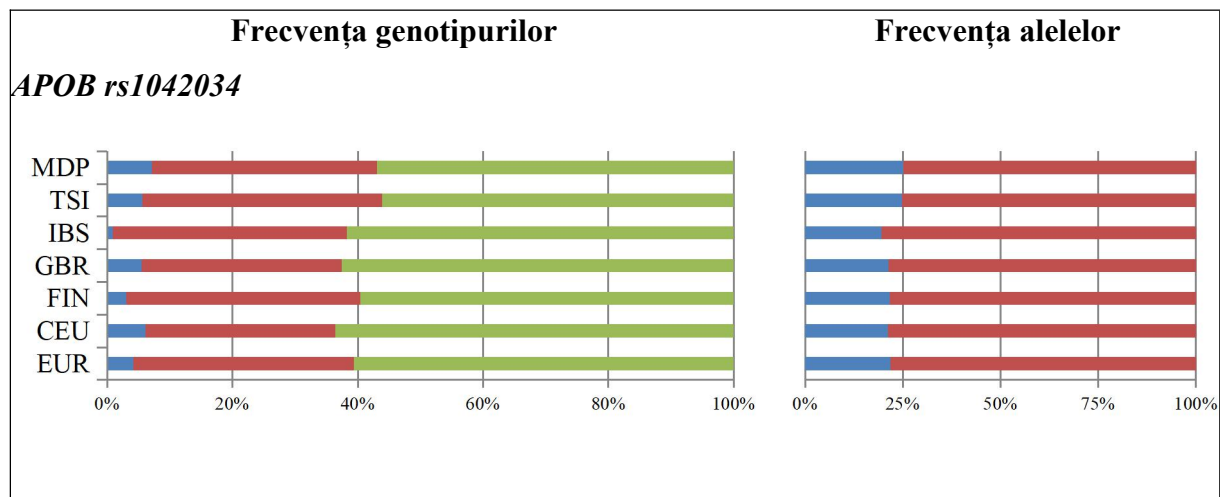
4.2 Analiza frecvențelor alelice și genotipice

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

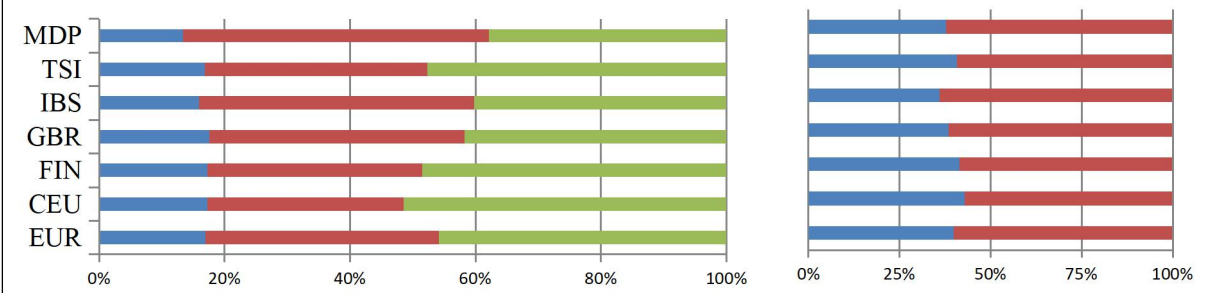
Tabelul 4.1. Frecvențele alelice ale SNP în populația testată (%)

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

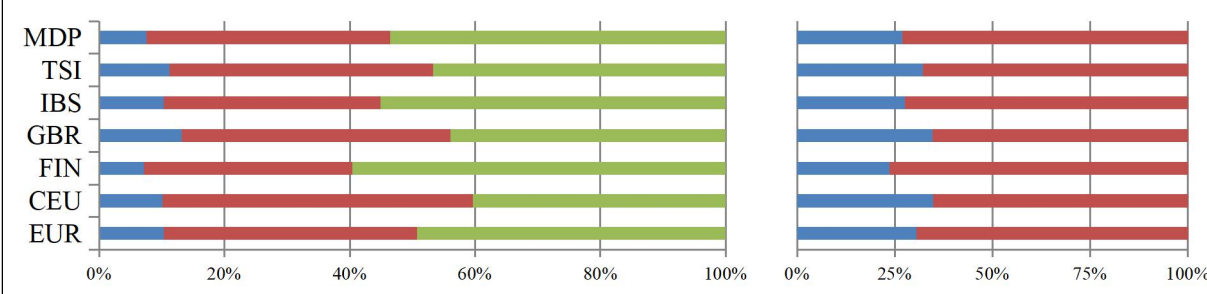
Suplimentar, am efectuat și analiza comparativă a frecvențelor obținute cu cele stabilite în alte studii pe populații din Europa (Figura 4.10).



GALNT2 rs4846914



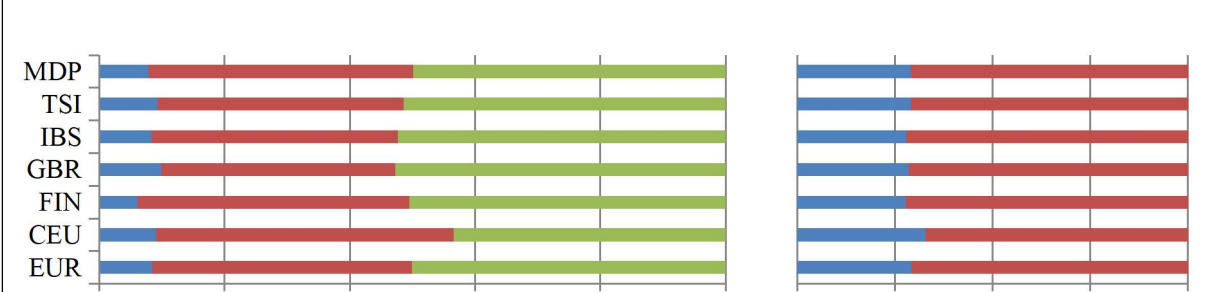
DOCK7 rs2131925



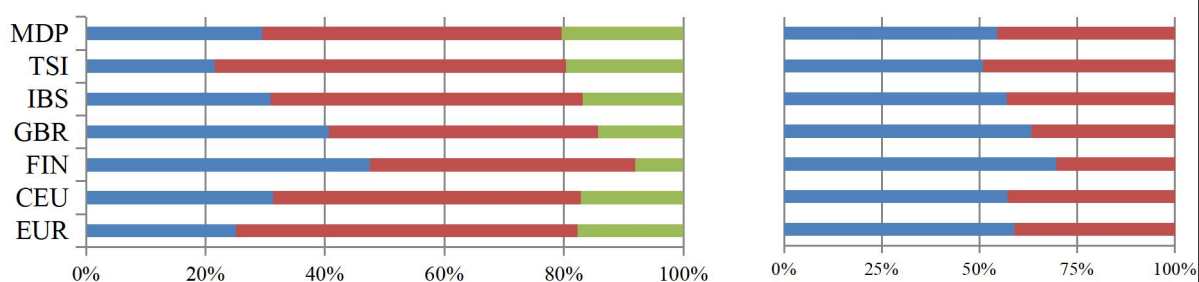
CELSR2_rs629301



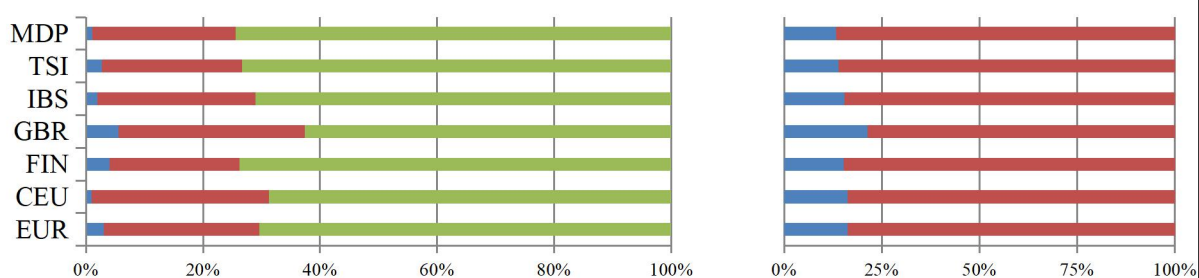
CETP_rs3764261



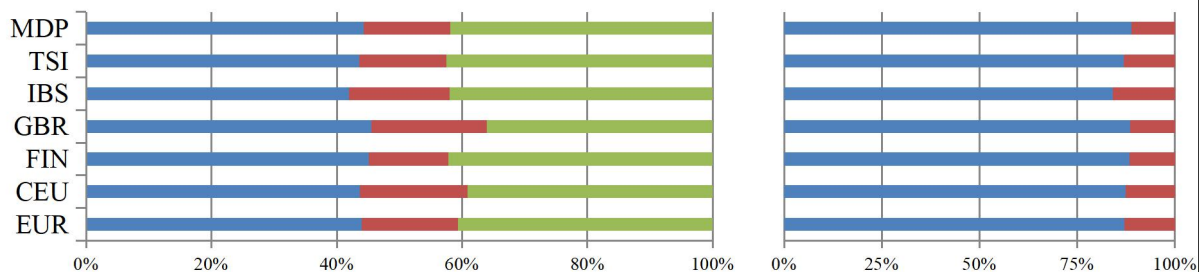
GCKR_rs1260326



LIPG_rs7241918



LPL_rs12678919



LIPC_rs1532085

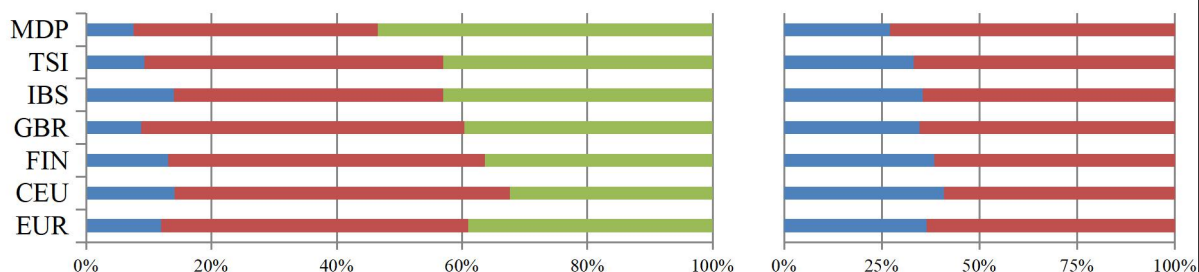


Fig. 4.10. Analiza comparativă a frecvenței alelelor și genotipurilor pentru SNP-urile analizate.

EUR – populația Europeană / Caucasiană; CEU – rezidenții statului Utah (CEPH) descendenți din Europa de Nord și Vest; FIN – populația finilor din Finlanda; GBR – populația britanicilor din Anglia și Scoția; IBS – populația iberică din Spania; TSI – populația toscanilor din Italia; MDP – populația moldovenească.

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) (Figura 4.11).

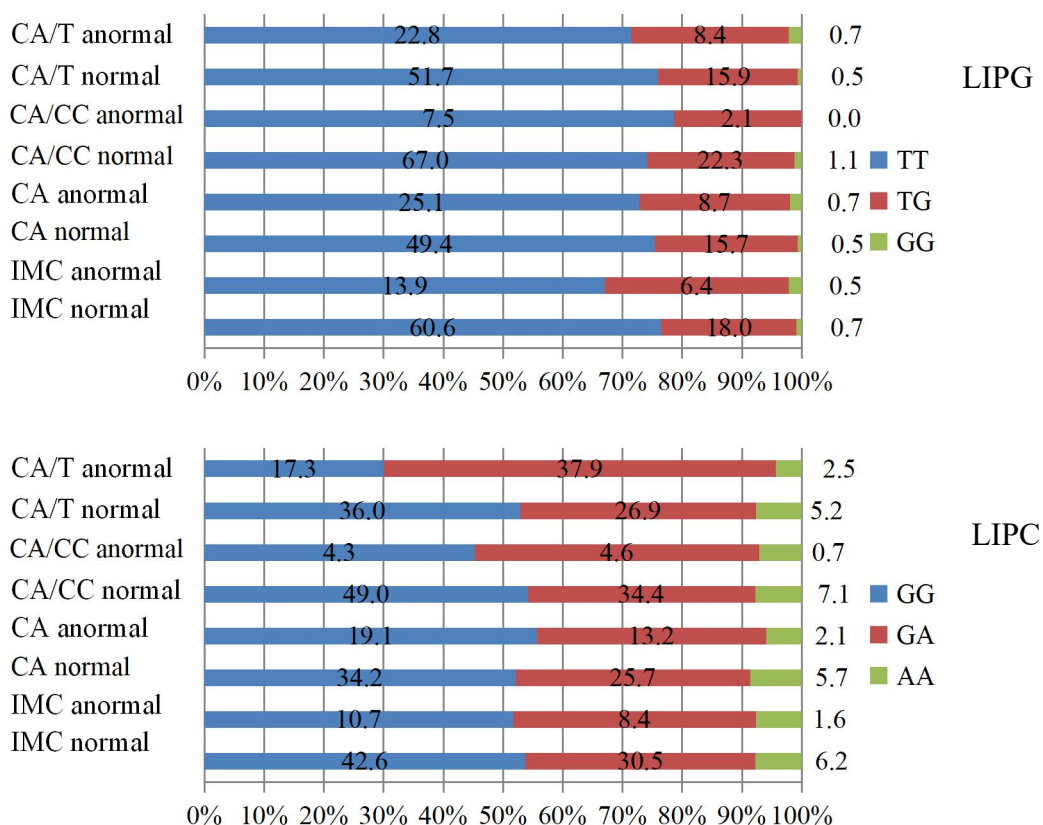


Fig. 4.11. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu HDLc în funcție de nivelele parametrilor antropometrici.

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 (Figura 4.12).



Fig. 4.12. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu LDLc în funcție de nivelele parametrilor antropometrici.

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 (Figura 4.13).

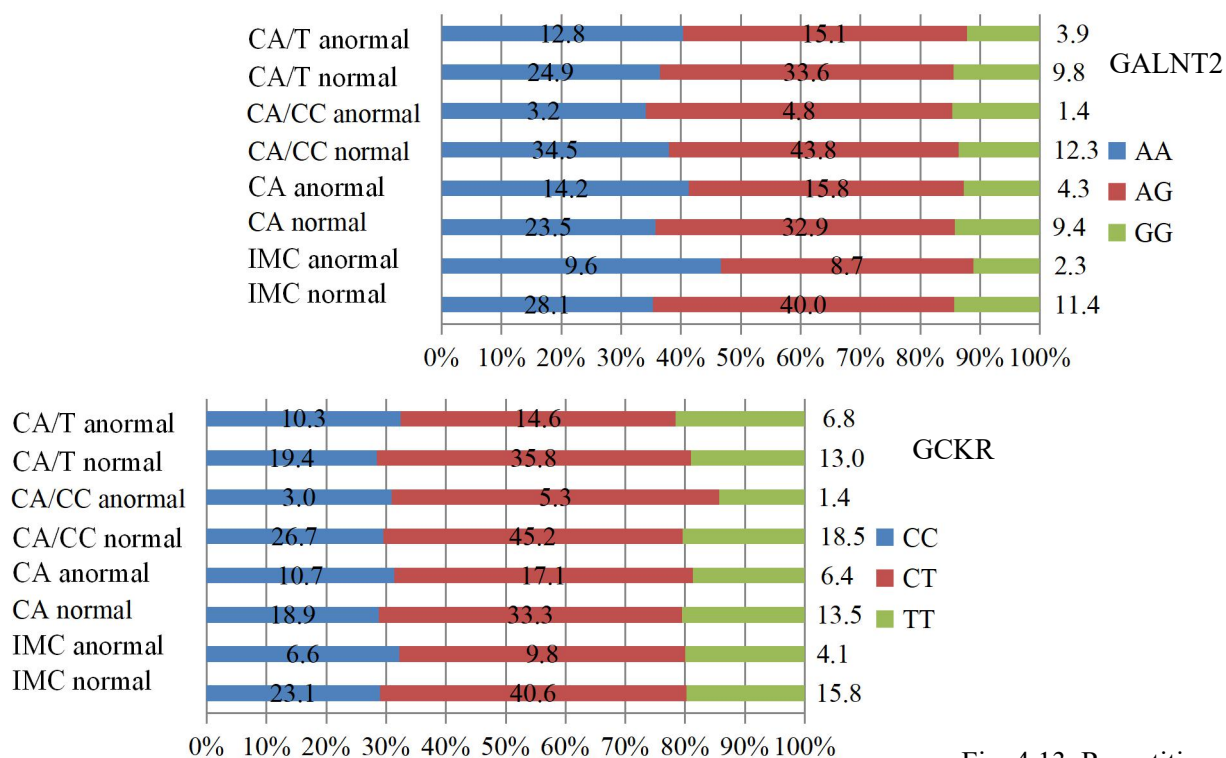
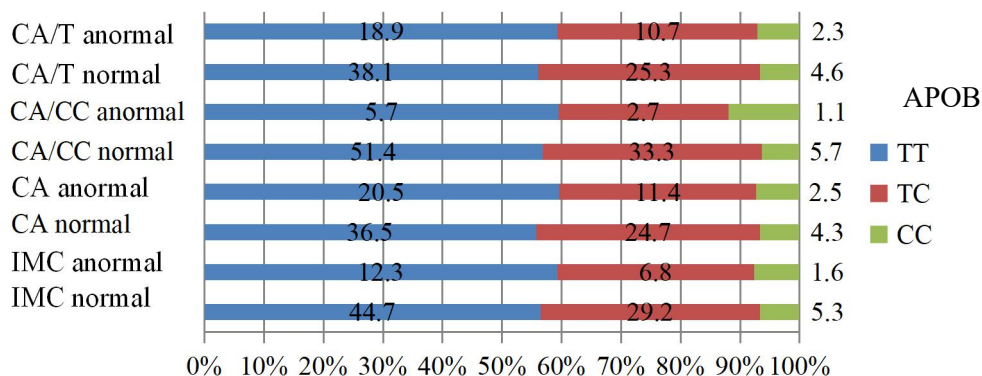


Fig. 4.13. Repartiția

frecvenței genotipurilor asociate cu TG în funcție de nivelele parametrilor antropometrici.

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 trigliceride, în general, au avut frecvențe diferite ale alelelor de risc, în special în cazul LDLc (Figura 4.14). 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%.



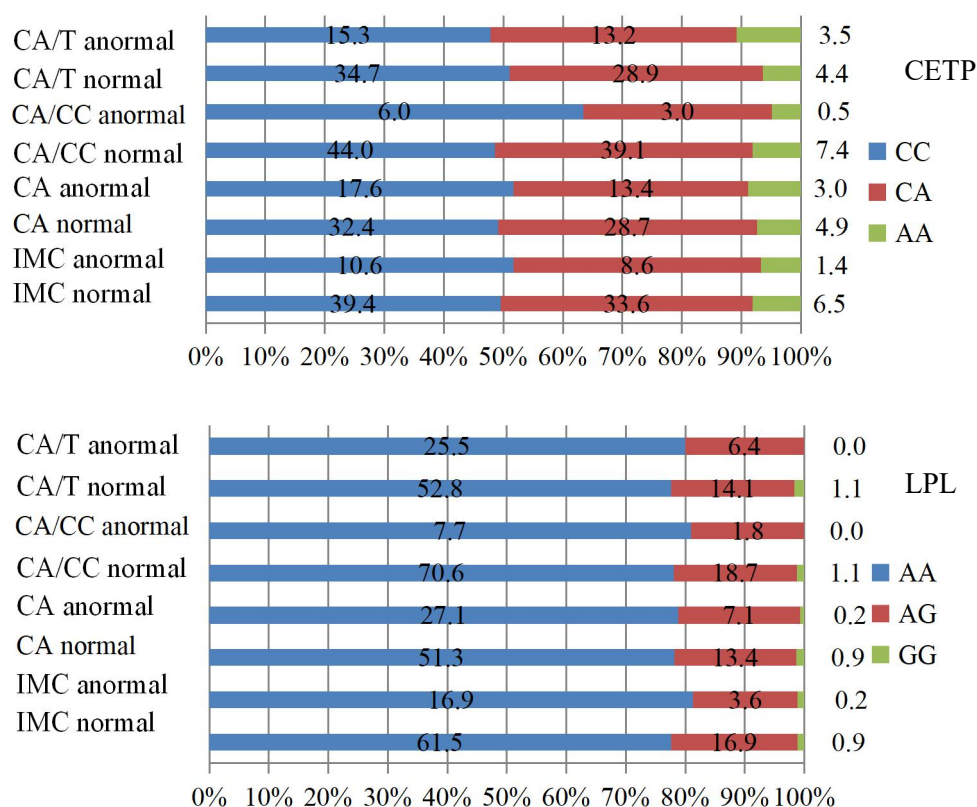


Fig. 4.14. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu HDLc, TG în funcție de nivelele parametrilor antropometrici.

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). Persoanele heterozigote care au avut parametrii antropometrici normali au fost indentificate cu o frecvență 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, asociat cu conținutul de colesterol total, dar și cu LDLc și TG, 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 (Figura 4.15).

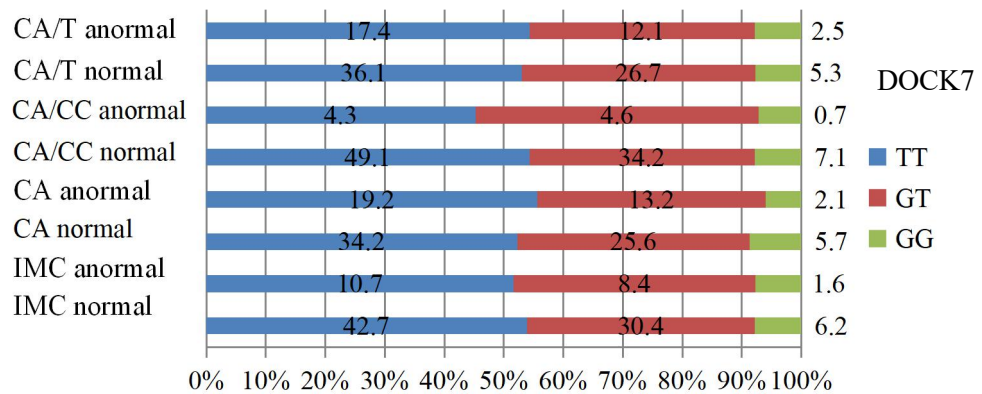


Fig. 4.15. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu TC, LDLc, TG în funcție de nivelele parametrilor antropometrici.

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 parametri 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 $p < 0,05$ indentificată dintre IMC și CELSR2 (Figura 4.16). Pentru celelalte SNP-uri valorile p observate au fost $> 0,1$.

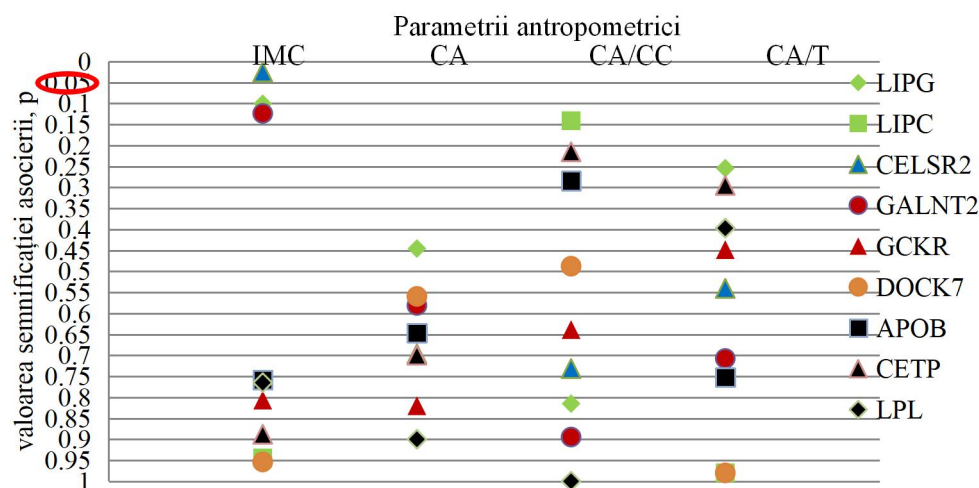


Fig. 4.16. Asocierea dintre polimorfismele studiate și parametrii antropometrici studiați, exprimate prin valoarea p , (semnificativ $p < 0,05$).

(culoarea verde – asociere cu HDLc, culoarea albastră – asocierea cu LDLc, culoarea roșie – asocierea cu TG, culoarea oranj – asocierea cu TC, LDLc, TG, culoarea neagră – asocierea cu HDLc, TG)

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 (Figura 4.17). Valoarea maximală a asocierii a locusului dat s-a observat doar în legătură cu IMC ($p=0,08$).

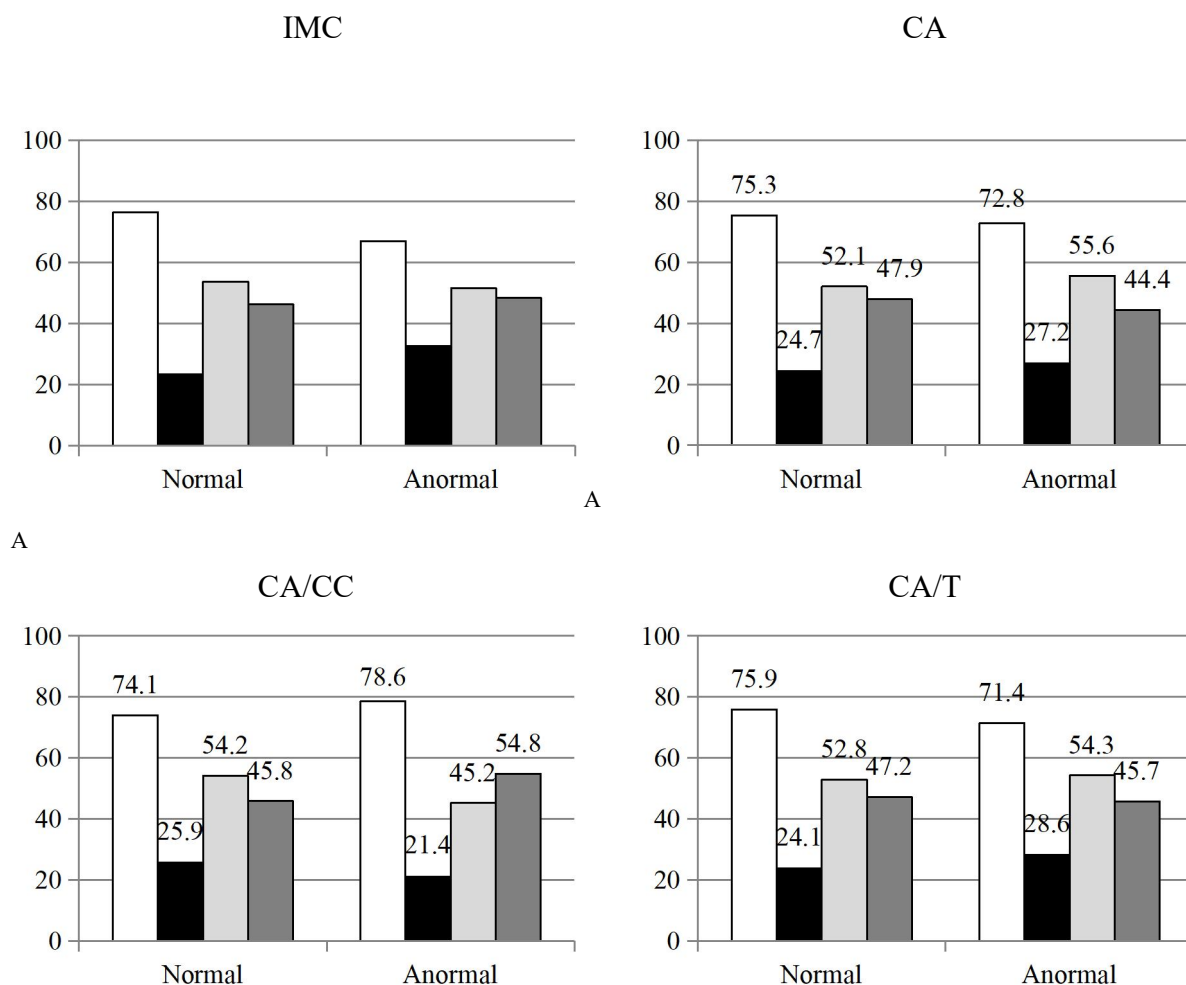


Fig. 4.17. Frecvența alelelor locilor asociați cu HDLc în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: T și TG+GG – alele ale genei LIPG; G și GA+AA – alele ale genei LIPC.

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 (Figura 4.18).

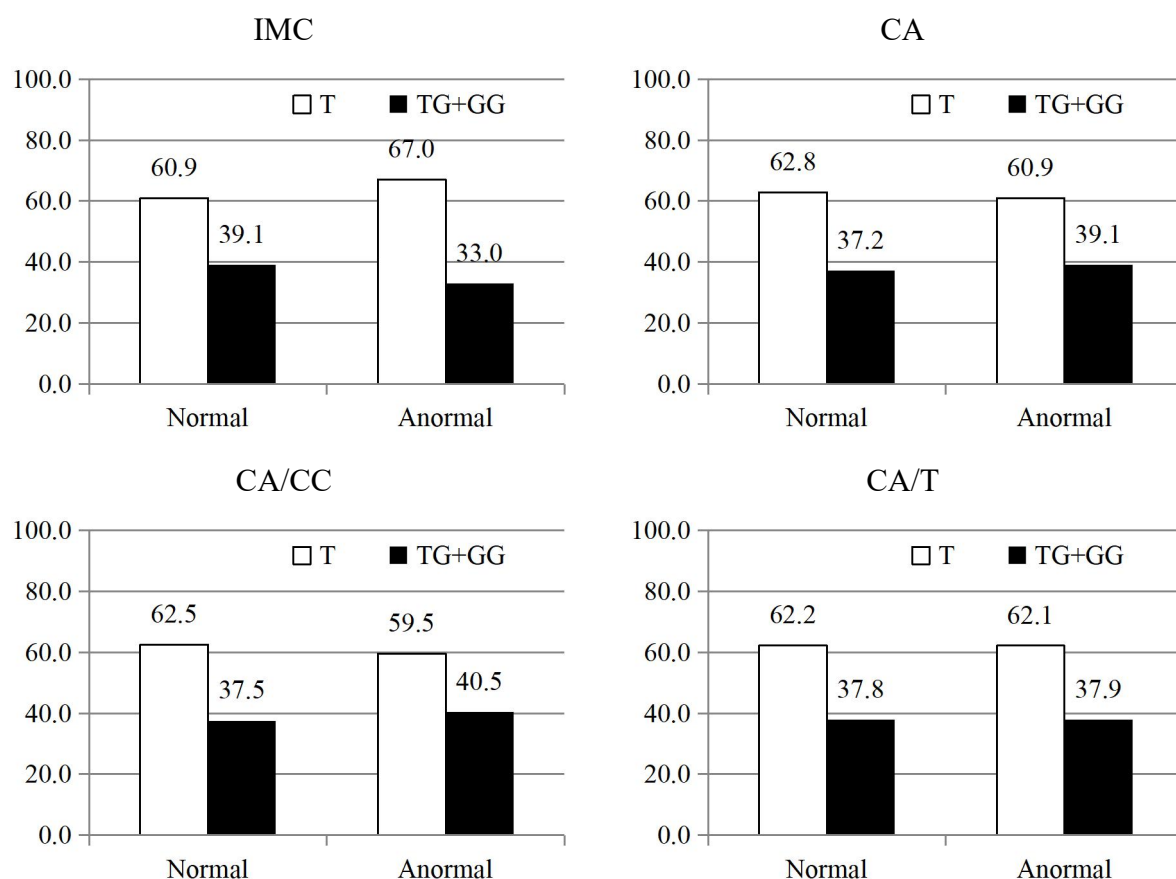
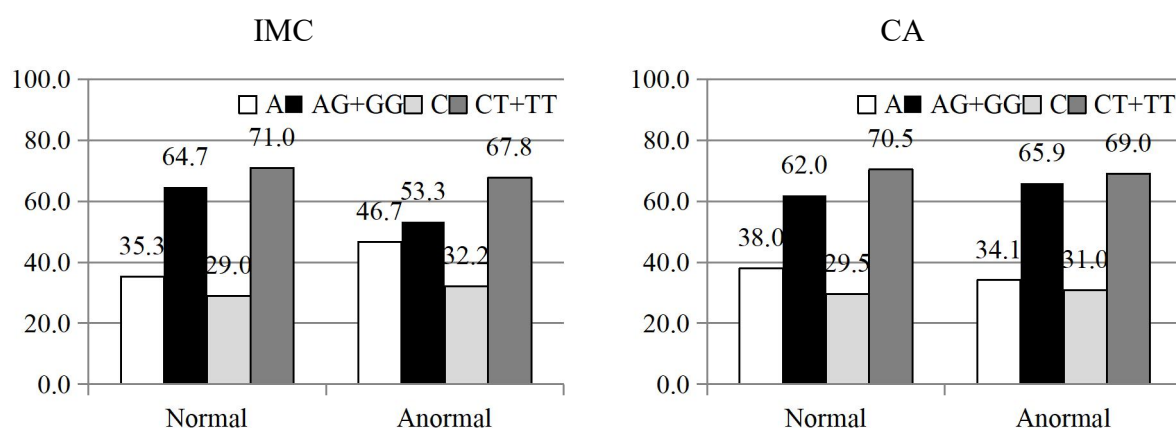


Fig. 4.18. Frecvența alelelor locilor asociați cu LDLc în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: T și TG+GG – alele ale genei CELSR2.

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 (Figura 4.19).



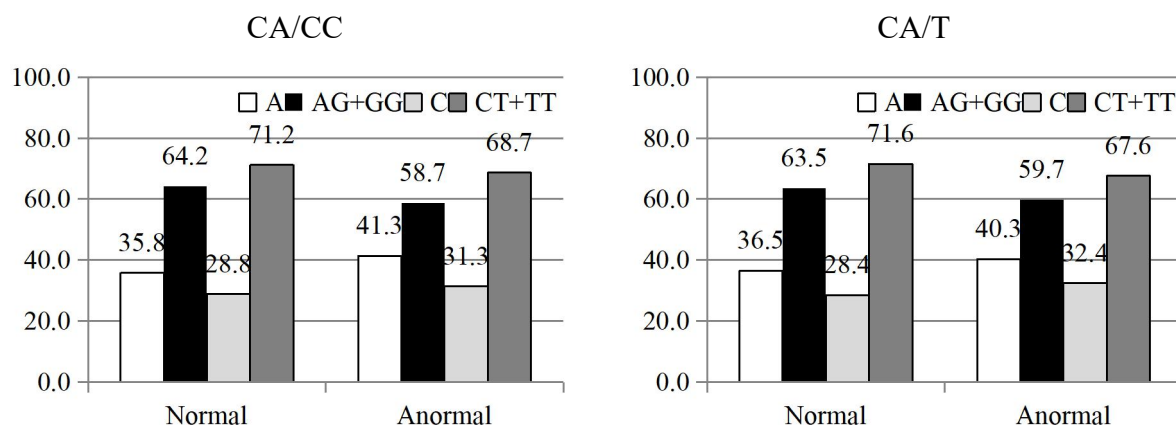


Fig. 4.19. Frecvența alelelor locilor asociați cu TG în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: A și AG+GG – alele ale genei GALNT2; C și CT+TT – alele ale genei GCKR.

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.

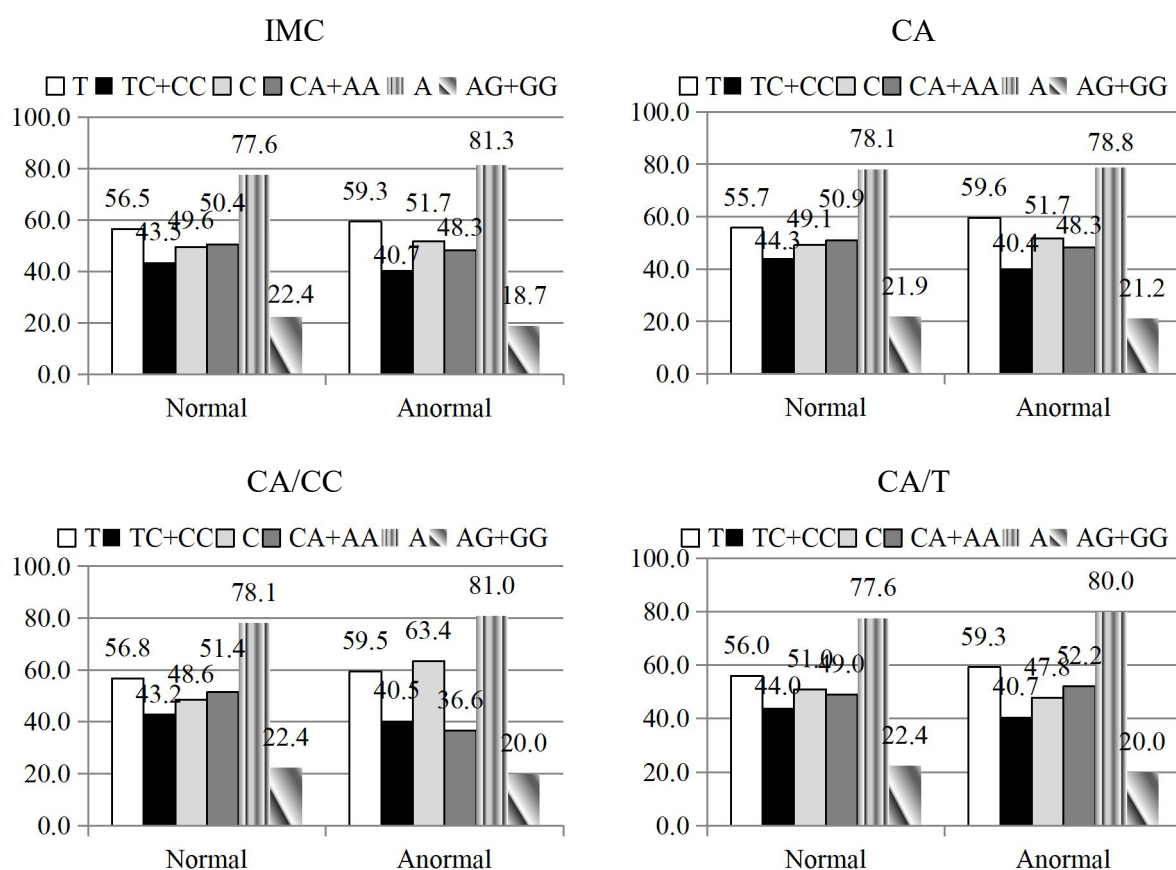


Fig. 4.20. Frecvența alelelor locilor asociați cu HDLc și TG în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: T și TC+CC – alele ale genei APOB; C și CA+AA – alele ale genei CETP; A și AG+GG – alele ale genei LPL.

În locusul APOB_rs1042034 alela C s-a întâlnit cu o frecvență mai mică în grupele cu parametrii antropometrici modificați, dar fără asociere statistic semnificativă (Figura 4.20). 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.

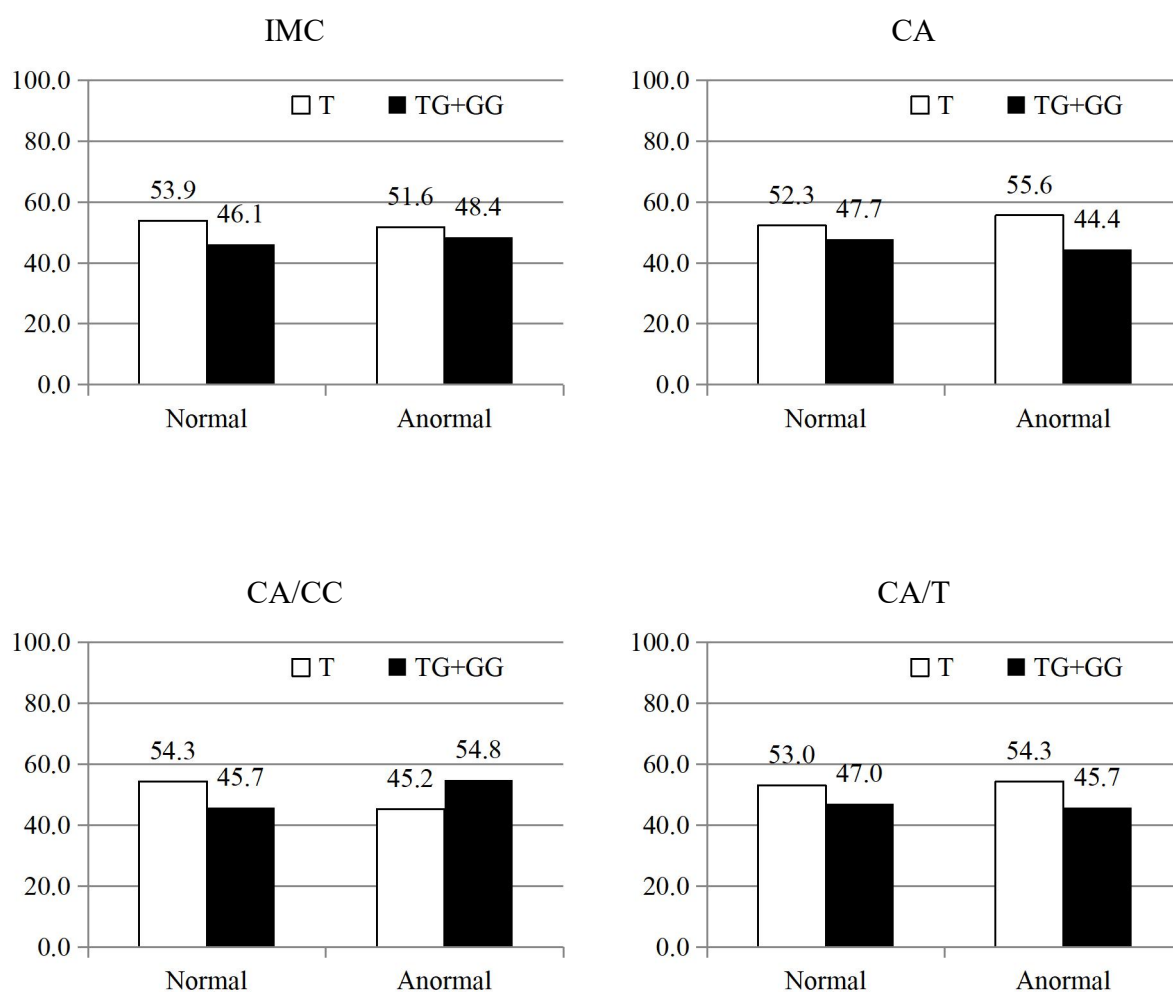


Fig. 4.21. Frecvența alelelor locilor asociați cu TC, LDLc și TG în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: T și TG+GG – alele ale genei DOCK7.

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 (Figura 4.21). 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) (Figura 4.22).

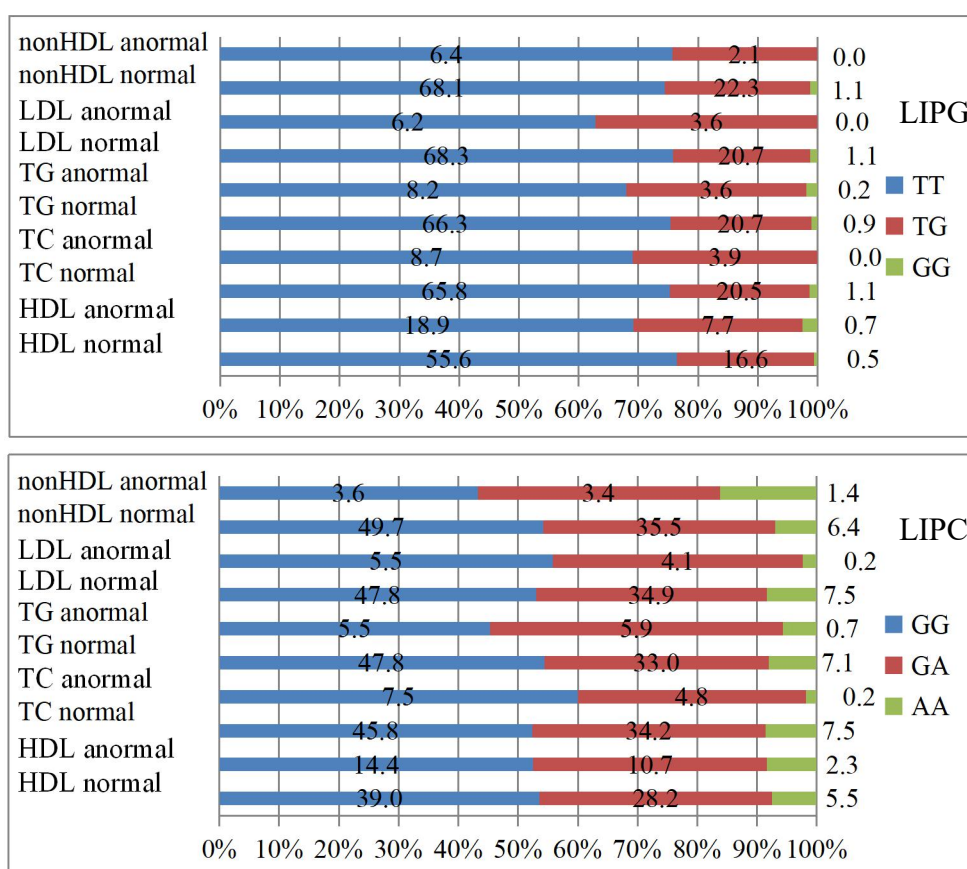


Fig.4.22. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu HDLc în funcție de nivelele parametrilor lipidici.

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 alele patogene au fost de 4,8% la subiecții cu nivelul TC și LDLc normal, minimal fiind 3,2% pentru cei cu HDLc normal.

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 (Figura 4.23).

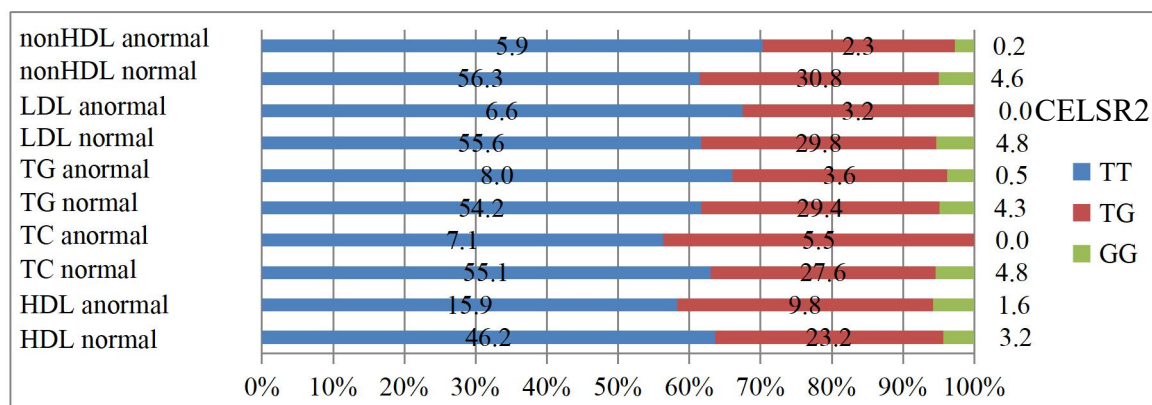


Fig. 4.23. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu LDLc în funcție de nivelele parametrilor lipidici.

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 și nonHDLc) dintre subiecți au fost homozigoți după alela minoră și au avut parametri lipidici normali.

Pentru cei doi loci asociați cu conținutul trigliceridelor, 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 (Figura 4.24)

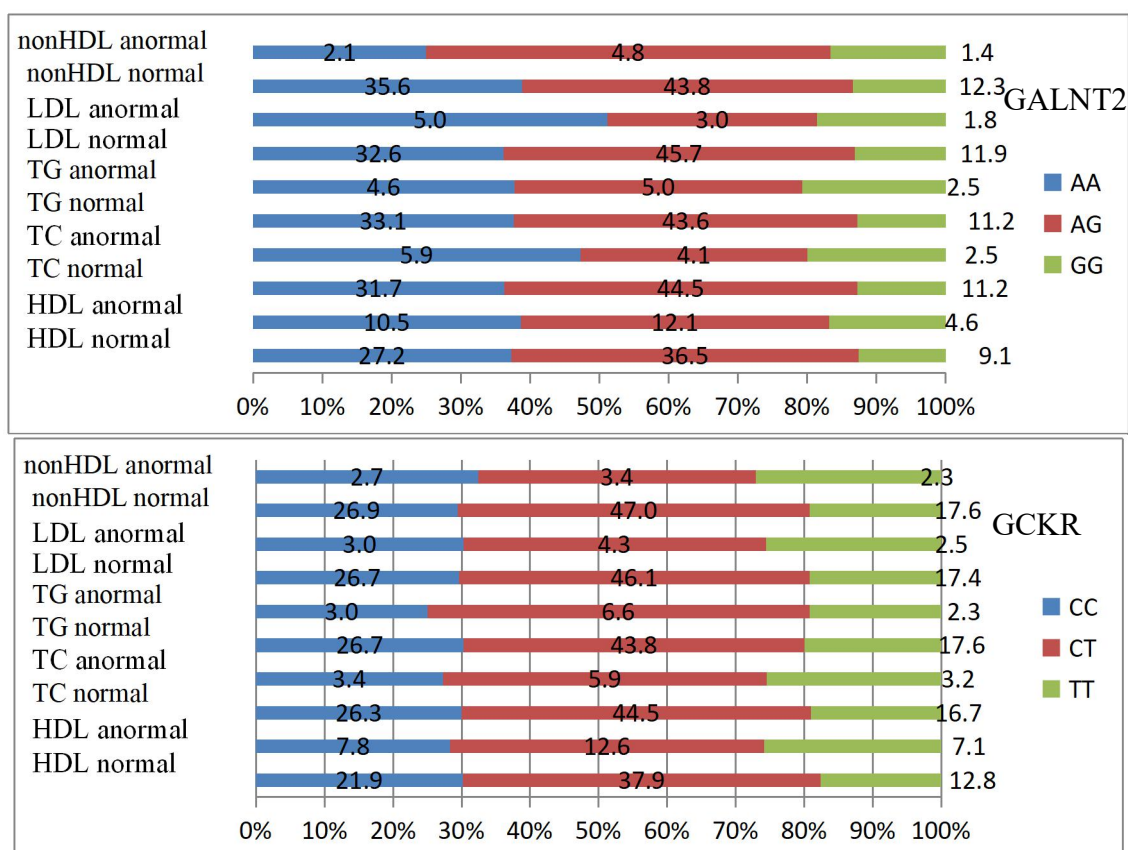


Fig. 4.24. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu TG în funcție de nivelele parametrilor lipidici.

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).

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 purtători ai alelelor de risc.

Homozigoții după alela majoră cu parametrii lipidici normali s-au identificat 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)(Figura 4.25).

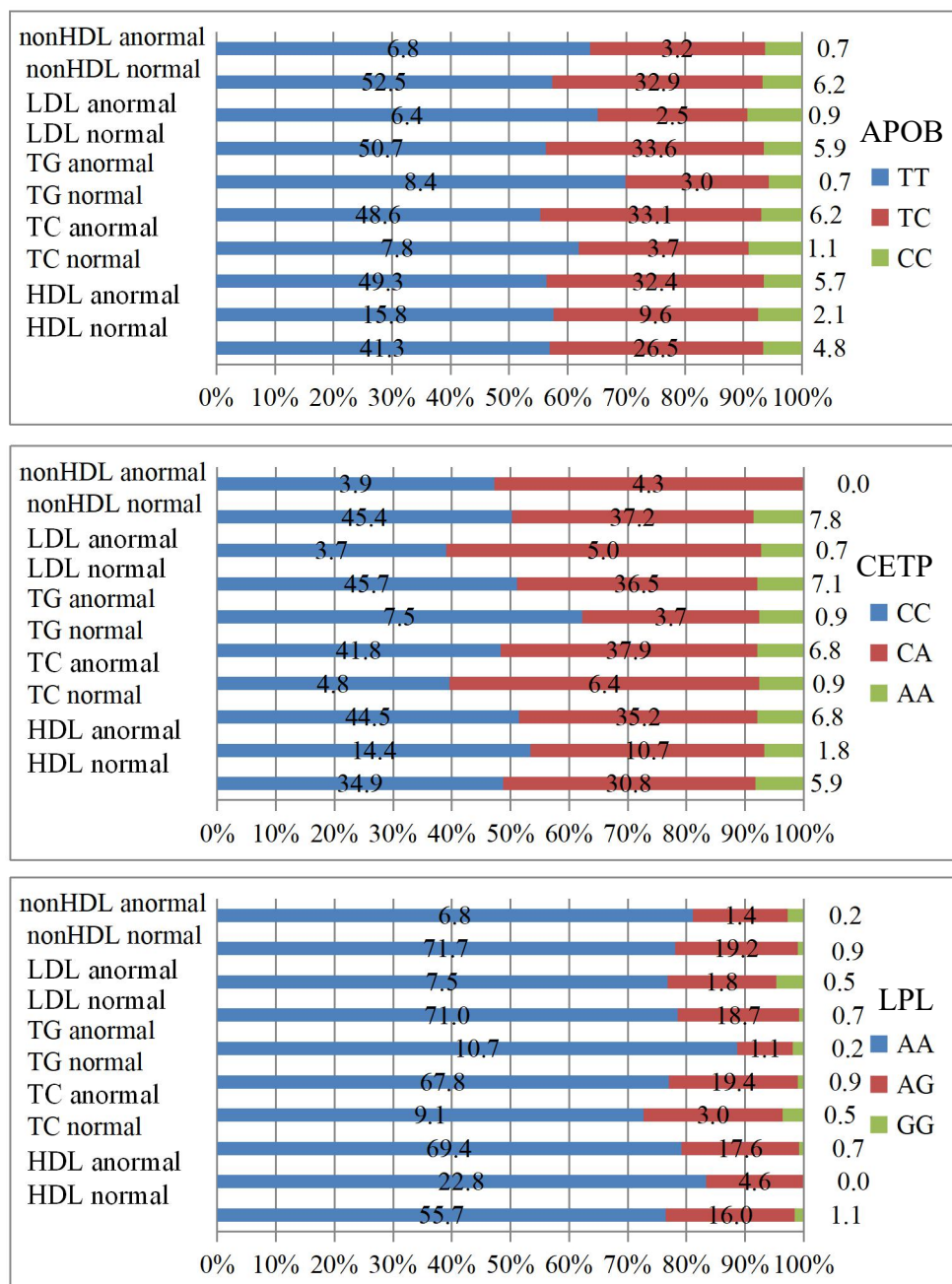


Fig. 4.25. Repartitia frecvenței genotipurilor asociate cu HDLc, TG în funcție de nivelele parametrilor lipidici.

În locusul DOCK7 rs2131925, asociat cu conținutul de colesterol total, 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 (Figura 4.26).

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 întâlnit între 0,2% (pentru TC și LDLc) și 2,3% (pentru HDLc).

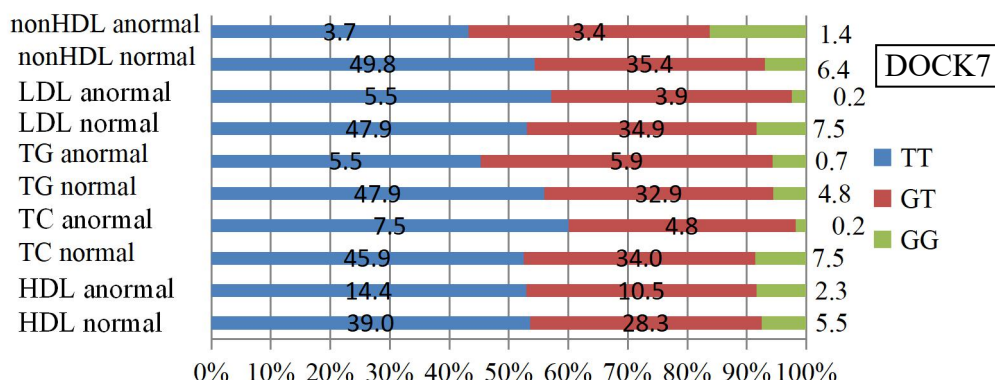


Fig. 4.26. Repartiția frecvenței genotipurilor asociate cu TC, LDLc, TG în funcție de nivelele parametrilor lipidici.

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 (Figura 4.27). 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 – $p=0,094$ (Figura 4.27). Deși în GWAS catalog 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.

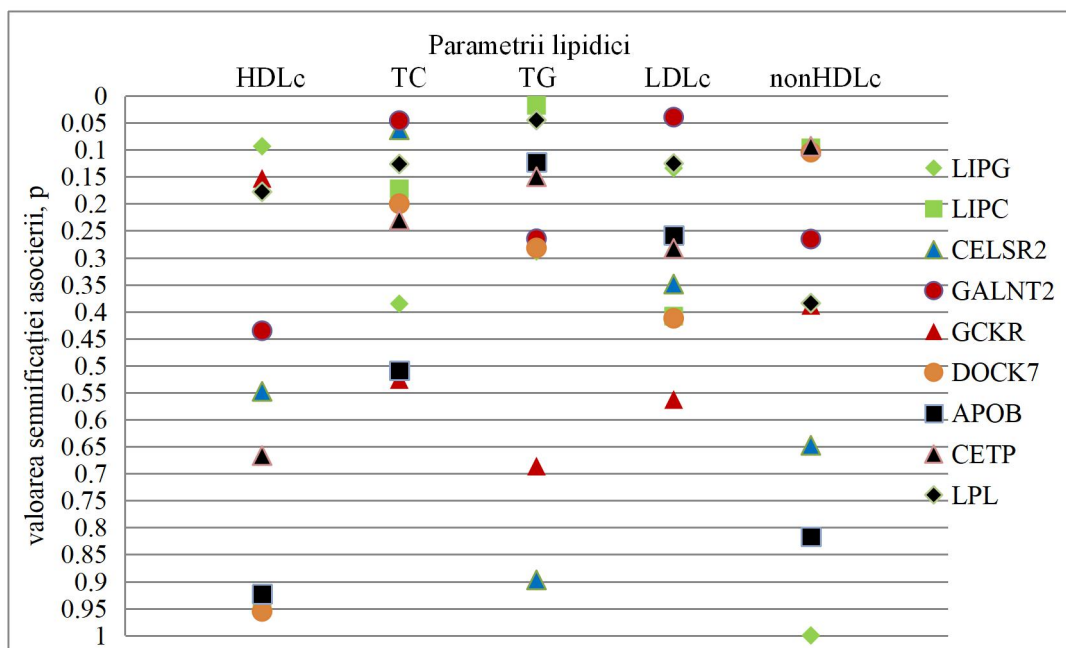


Fig. 4.27. Asocierea dintre polimorfismele studiate și parametrii lipidici studiați, exprimate prin valoarea p, (semnificativ $p<0,05$).

Notă: culoarea verde – asociere cu HDLc, culoarea albastră – asocierea cu LDLc, culoarea roșie – asocierea cu TG, culoarea portocalie – asocierea cu TC, LDLc, TG, culoarea neagră – asocierea cu HDLc, TG.

Nivelul colesterolului total a fost asociat semnificativ cu locusul GALNT2 rs4846914 ($p=0,046$), considerat cu asociere doar cu nivelul trigliceridelor. 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 dintre nivelul TG și 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 dintre 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 (Figura 4.28). 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 ($p=0,071$).

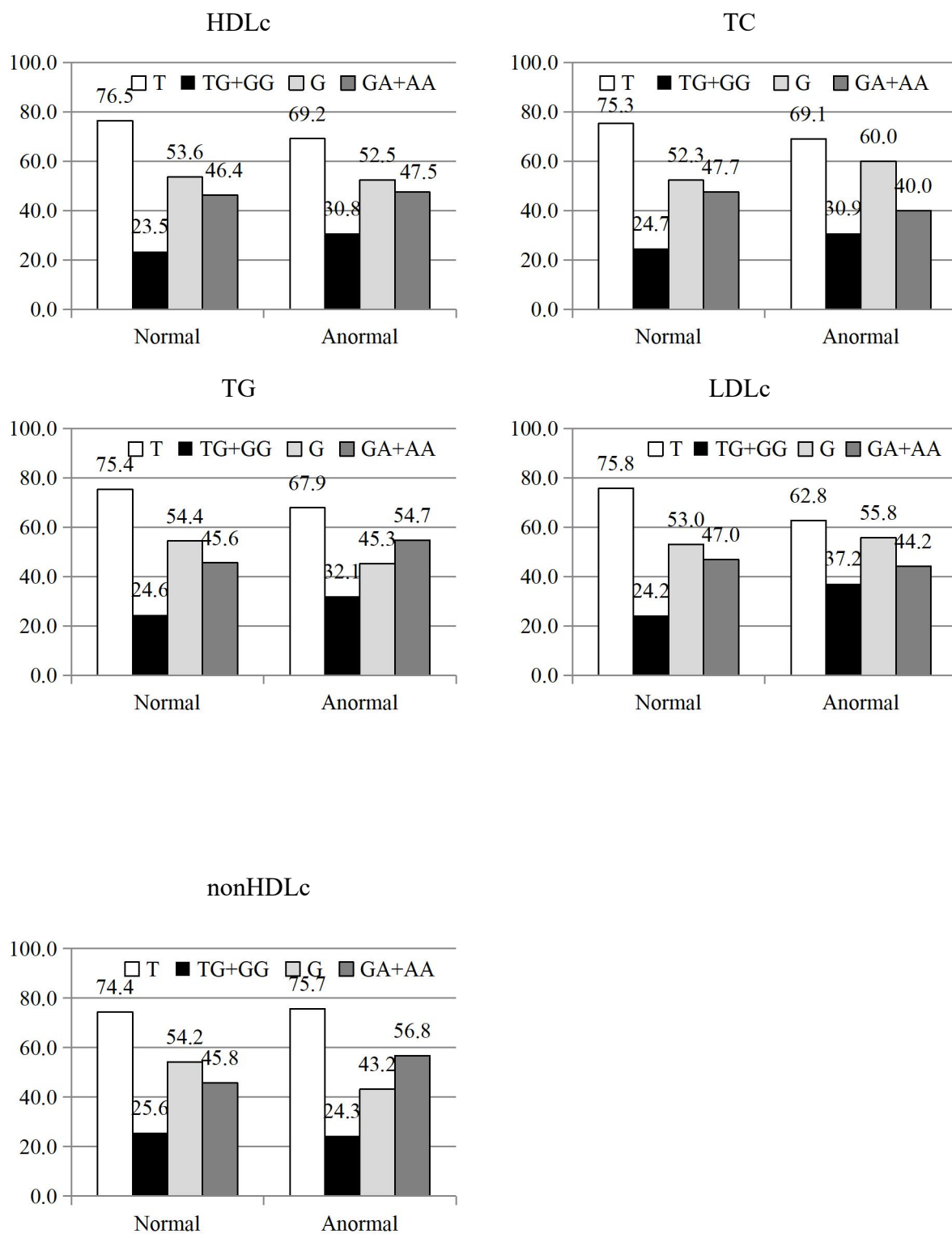


Fig. 4.28. Frecvența alelelor locilor (LIPG, LIPC) asociați cu HDLc în dependență de nivelele parametrilor lipidici.

Notă: T și TG+GG – alele ale genei LIPG; G și GA+AA – alele ale genei LIPC.

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 (Figura 4.29). 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 ($p=0,092$).

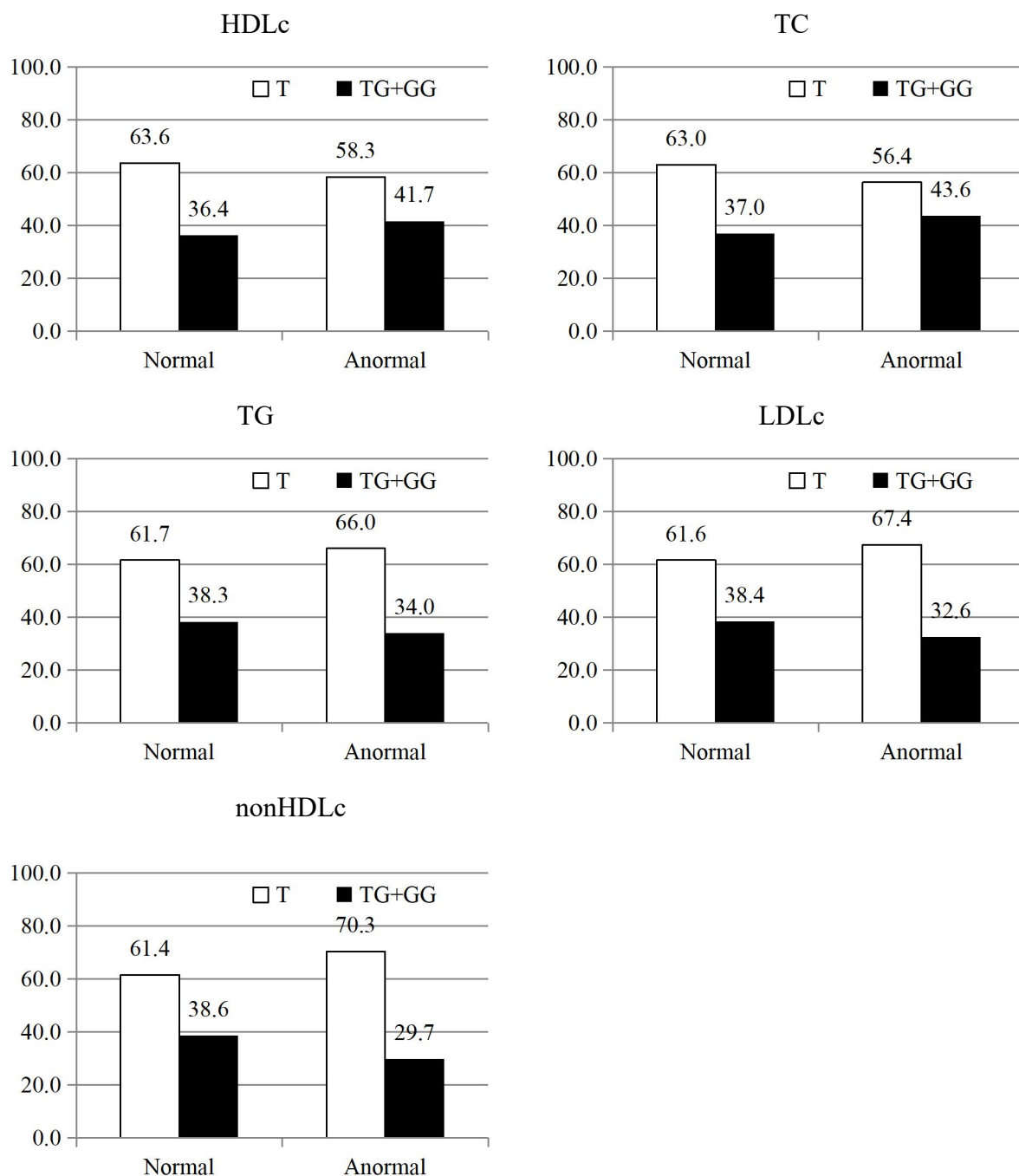


Fig. 4.29. Frecvența alelelor locusului asociat cu LDLc în dependență de nivelele parametrilor lipidici. (T și TG+GG – alele ale genei CELSR2)

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 concentrațiilor lipidice. Cele mai înalte asocieri stabilite ale acestui locus au fost cu LDLc ($p=0,060$) și nonHDLc ($p=0,099$) (Figura 4.30).

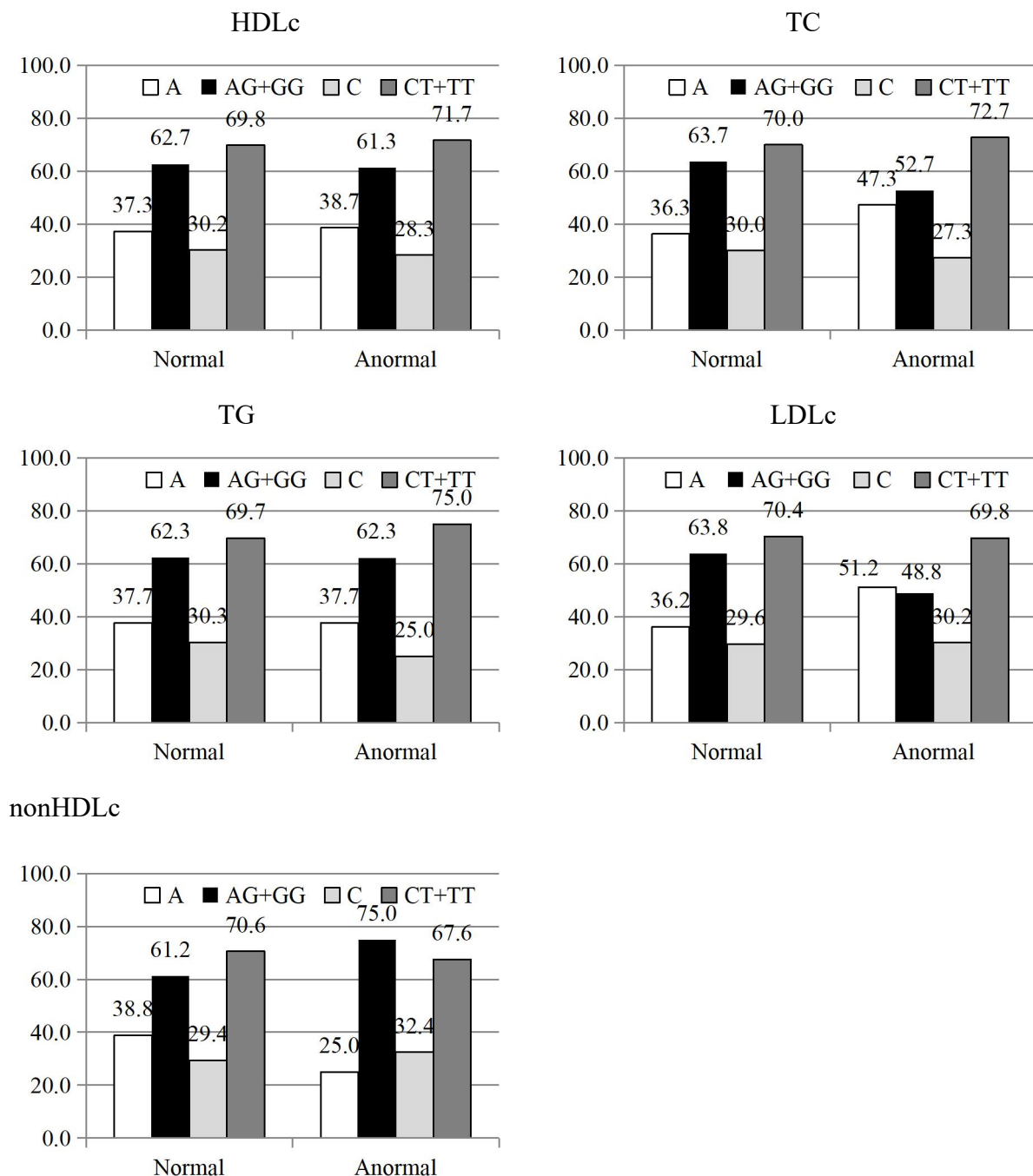
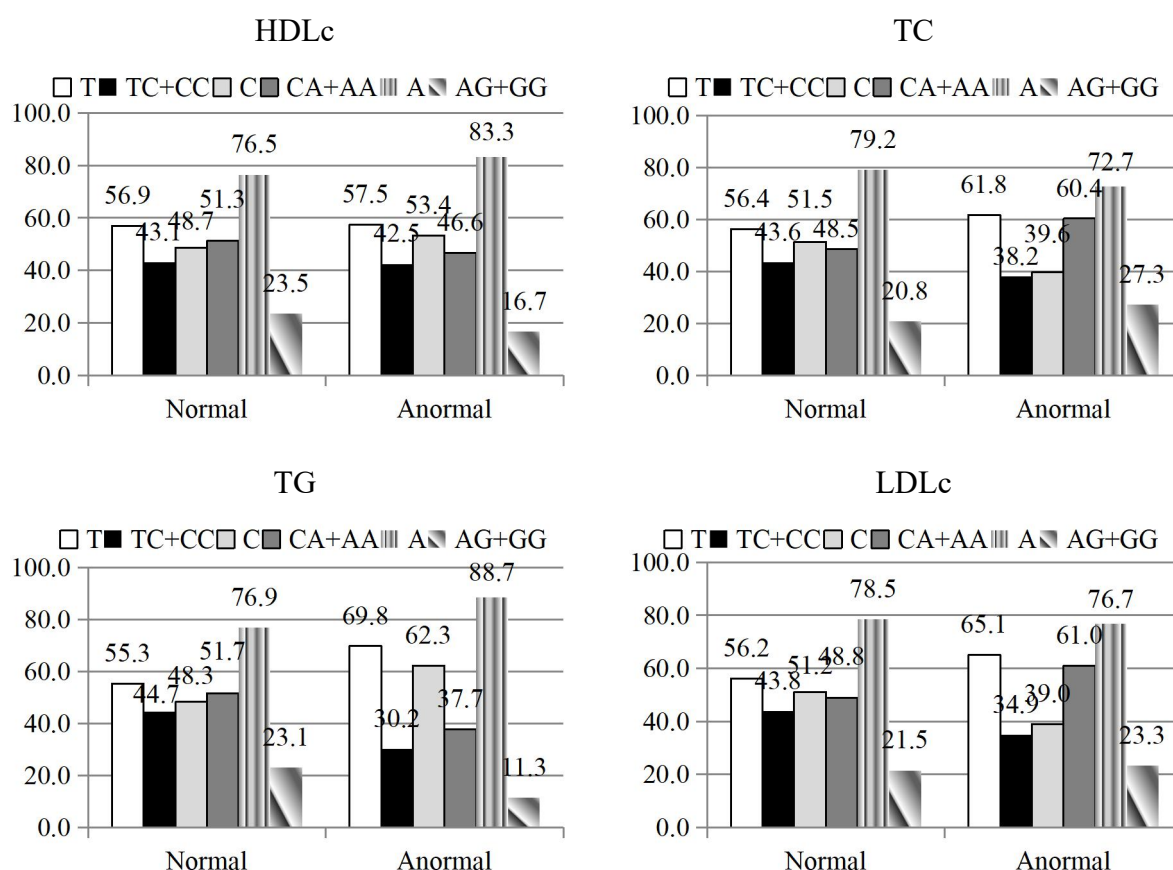


Fig. 4.30. Frecvența alelelor locilor asociați cu TG(GALNT2 și GCKR) în dependență de nivelele parametrilor lipidici.

Notă: A și AG+GG – alele ale genei GALNT2; C și CT+TT – alele ale genei GCKR.

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 (Figura 4.31). Alela minoră C s-a caracterizat prin asociere maximală cu nivelul de trigliceride ($p=0,057$). Cota persoanelor cu frecvența alelei minore 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 ($p=0,078$).



nonHDLc

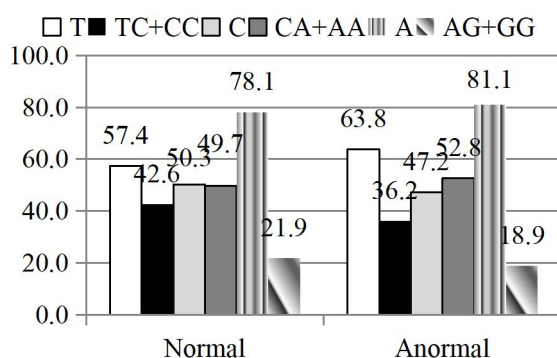


Fig. 4.31. Frecvența alelelor locilor asociați cu HDLc și TG(APOB, CETP și LPL) în dependență de nivelele parametrilor lipidici.

Notă: T și TC+CC – alele ale genei APOB; C și CA+AA – alele ale genei CETP; A și AG+GG – alele ale genei LPL.

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 nivelele anormale ale parametrilor în comparație cu cei ce posedă parametrii lipidici în limitele valorilor normale (Figura 4.32). 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 veridice 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, $p=0,002$).

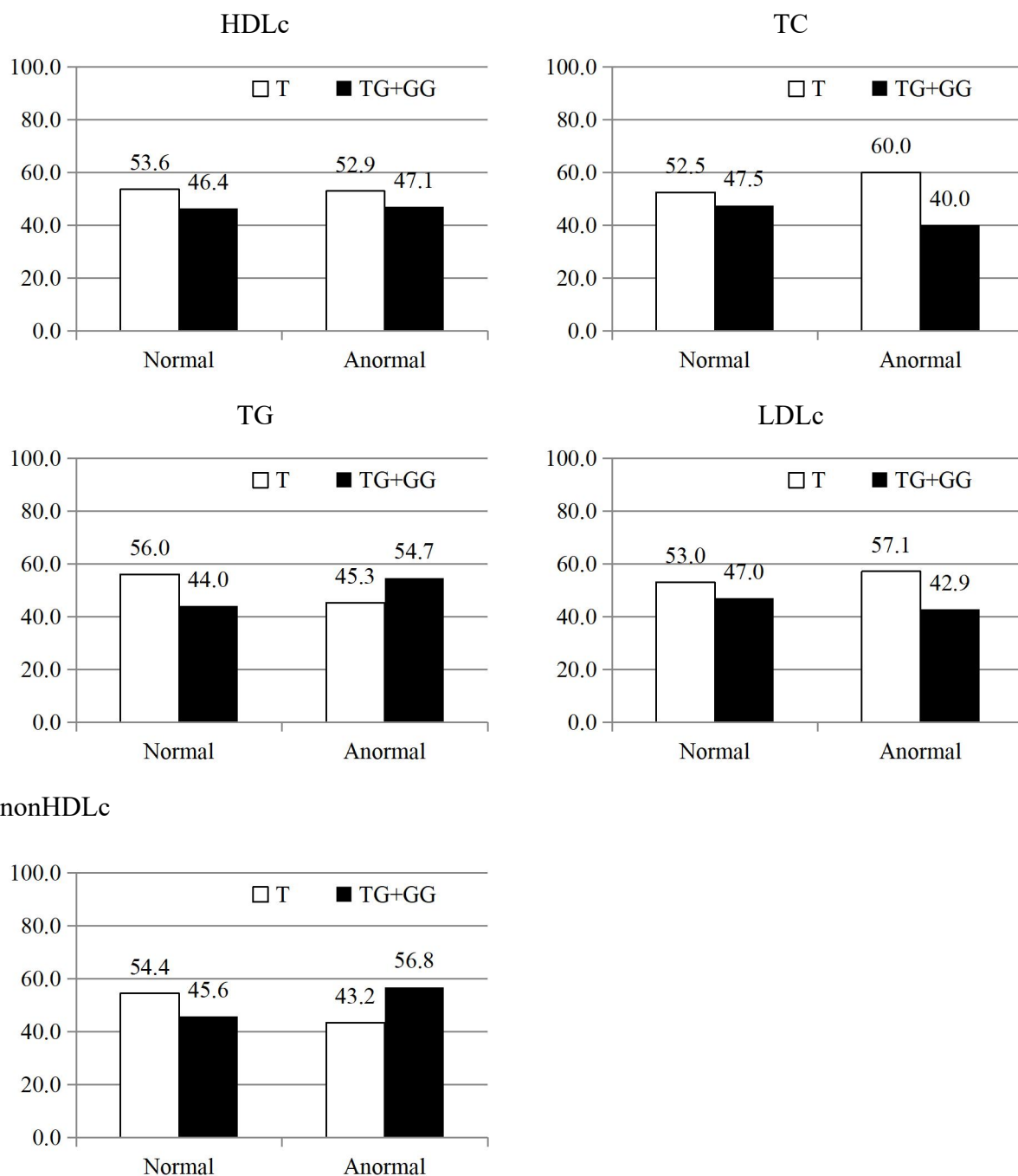


Fig. 4.32. Frecvența alelelor locilor asociați cu TC, LDLc și TG (DOCK7) în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.

Notă: T și TG+GG – alele ale genei DOCK7.

Nu a fost confirmată asocierea dintre LIPG_rs7241918 și nivelul HDLc, însă, 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 rerspectivi 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).

Deși 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).

Rezultatele studiului au demonstrat anumite asocieri, dar astfel de caractere complexe precum talia, masa, respectiv IMC, sunt determinate de combinarea mai multor loci cromosomiali. Efectul lor aditiv poate atinge 80% în manifestarea variației normale a taliei unui adult [168, 169], iar variantele majore ale acestor loci răspund doar pentru 10% de variație fenotipică, ce corespunde la cel puțin 12% de eritabilitate. În studiile pe gemeni, factorii genetici au determinat de la 40 la 60% din variația observată a 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 [170].

Pe de altă parte, deși 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 eritabilitatea unui astfel de caracter, iar capacitatea de a prezice depinde puternic de existența unui număr mare de date fenotip-genotip [171].

Rezultatele prezentului studiu atestă, că rata dereglărilor asociate cu dezvoltarea și progresarea accelerată a BCV, este semnificativă în toate populațiile studiate până în prezent. Republica Moldova nu prezintă o excepție în acest sens. Rămâne, însă, studiată insuficient problema legăturilor reciproce dintre statutul social, modul de viață, paternul alimentar și instalarea acestor dereglări [123]. Rezultatele studiului CINDI și datele proprii argumentează convingător, că aceste dereglări au în Republica Moldova o pondere apropiată celei din țările economic dezvoltate. Prin urmare, se impune necesitatea cercetării ulterioară în scopul elaborării unor activități de profilaxie primară și secundară la nivel populațional.

Rezultatele lucrărilor studiate, demonstrează, că obezitatea și dislipidemia sunt afecțiuni multifactoriale, dezvoltarea cărora implică factori genetici, comportamentali și ambianțiali. Identificarea altor variante genetice va optimiza studierea mai aprofundată a interacțiunilor intergenice importante, precum și a interacțiunilor dintre stilul de viață, factorii mediului și polimorfismul mononucleotidic [119]. Cercetările de acest gen vor necesita loturi de studiu reprezentative mult mai extinse pentru identificarea interacțiunilor menționate. În acest context, studiile cu caracter genetico-epidemiologic și cele care vor implica familiile în calitate de unități de studiu vor fi de o valoare majoră [123].

O direcție de perspectivă în studierea bazelor genetice ale factorilor convenționali de risc cardiovascular și ale complicațiilor acestora este scanarea întregului genom (GWAS). Lucrările în acest domeniu, realizate în ultimul deceniu în diferite populații cu utilizarea tehnicilor respective de analiză a genomului, deja au produs rezultate promițătoare [121,144, 146, 147] .

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. A fost demonstrată asocierea dintre GALNT2_rs4846914-G și nivelul IMC ($p=0,047$), dar și dintre CETP_rs3764261-A cu nivelul parametrului CA/CC ($p=0,025$). Din 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 ($p=0,0395$).
2. Varianta 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, $p=0,002$). Dintre parametrii lipidici, nivelul trigliceridelor a fost asociat cu locusul LIPC_rs1532085 ($p=0,018$).
3. A fost demonstrată asocierea dintre portajul alelei LIPG_rs7241918-T și cantitatea mai mare cu 0,05 mmol/l a conținutului de HDLc (LIPG_T=1,30±0,25; LIPG_G=1,24±0,24; CI95%: 0,002-0,106; $p=0,042$). Analiza de asociere a portajului alelei G a demonstrat că subiecții respectivi 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; $p=0,026$).
4. Deși analiza asocierii prezenței alelei LIPG_rs7241918-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; $p=0,048$).
5. Încă 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 colesterolul total, 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).

6. Dintre toți locii analizați în asociere cu parametrii lipidici în populația studiată s-a stabilit că locii APOB_rs1042034, CETP_rs3764261 și LPL_rs12678919 denotă cea mai înaltă asociere cu nivelul trigliceridelor, deși nu ating pragul de semnificație scontat.

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 markeri 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.

BIBLIOGRAFIA

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 AgeClinical 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. Kannel, W.B., et al. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up ExperienceThe Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 1961. 55(1): p. 33-50.
6. Balagopal, P.B., et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(23): p. 2749-2769.
7. Folsom, A.R. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *Journal of epidemiology*, 2013. 23(3): p. 158-162.
8. Yusuf, S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, 2004. 364(9438): p. 937-952.
9. Georges, J.-L., et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *Journal of Molecular Medicine*, 2001. 79(5): p. 300-305.
10. Anderson, K.M., et al. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample The Framingham offspring study. *Atherosclerosis*, 1987. 68(1-2): p. 59-66.
11. 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.
12. Pereira, M.A., et al. The family risk score for coronary heart disease: associations with lipids, lipoproteins, and body habitus in a middle-aged bi-racial cohort: the ARIC study. *Annals of epidemiology*, 2000. 10(4): p. 239-245.
13. Vasan, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease. *Circulation*, 2006. 113(19): p. 2335-2362.
14. Sayed-Tabatabaei, F., et al. ACE polymorphisms. *Circulation research*, 2006. 98(9): p. 1123-1133.
15. Roberts, R. Genetics of coronary artery disease: an update. *Methodist deBakey cardiovascular journal*, 2014. 10(1): p. 7.
16. Human Genome Organisation. 2017 [cited 2017; Available from: <http://www.hugo-international.org/>].
17. Fox, C.S., et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women. *Stroke*, 2003. 34(2): p. 397-401.
18. Chen, W., et al. An autosomal genome scan for loci influencing longitudinal burden of body mass index from childhood to young adulthood in white sibships: The Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity*, 2004. 28(4): p. 462-469.
19. Berenson, G., S. Srnivasan, and B.H.S. Group, Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiology of aging*, 2005. 26(3): p. 303-307.

20. Scott, L.J., et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *science*, 2007. 316(5829): p. 1341-1345.
21. Kowall, B., et al. Associations between blood glucose and carotid intima-media thickness disappear after adjustment for shared risk factors: the KORA F4 study. *PLoS One*, 2012. 7(12): p. e52590.
22. Asselbergs, F.W., et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *The American Journal of Human Genetics*, 2012. 91(5): p. 823-838.
23. Speliotes, E.K., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 2010. 42(11): p. 937-948.
24. Curocichin, G. Complexul dereglărilor metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Teză de dr.hab. șt. med 2009, USMF "N.Testemițanu": Chișinău. p. 206.
25. Caproș, N., et al. Genetic factors that predispose to coronary artery disease. *Journal of ASM. Life Sciences*. No, 2015. 2: p. 326.
26. 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.
27. Ignat, R., Gavriluc, S., 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.
28. Ignat, R., Gavriluc, S., et al. 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.
29. Gavriluc, S., et al. Prevalence of lipid abnormalities among young moldovans. *Abstract book*, 2016: p. 53-54.
30. Gavriluc, S., 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.
31. Correia, B.R., et al. A prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes universitários. *Rev Bras Clin Med*, 2010. 8(1): p. 25-29.
32. Feliciano-Alfonso, J.E., et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a population of young students from the National University of Colombia. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 2010. 56(3): p. 293-298.
33. Lowry, R., et al. Physical activity, food choice, and weight management goals and practices among US college students. *American journal of preventive medicine*, 2000. 18(1): p. 18-27.
34. l'Allemand-Jander, D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *International Journal of Obesity*, 2010. 34: p. S32-S36.
35. Gordon, T., et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *The American journal of medicine*, 1977. 62(5): p. 707-714.
36. Huang, T.T.-K., et al. Assessing overweight, obesity, diet, and physical activity in college students. *Journal of American College Health*, 2003. 52(2): p. 83-86.
37. Peltzer, K., et al. Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries. *International journal of environmental research and public health*, 2014. 11(7): p. 7425-7441.

38. Sârbu, O., Gavriluc, S., et al. Obezitatea, un pericol pandemic pentru bolile cardiometabolice. Al XVIII-lea Congres Național de Medicină Internă. Medicina Internă, rezumate, 2018: p. 24.
39. Poobalan, A.S., et al. Diet behaviour among young people in transition to adulthood (18–25 year olds): a mixed method study. Health Psychology and Behavioral Medicine: an Open Access Journal, 2014. 2(1): p. 909-928.
40. WHO. Prevalence of noncommunicable disease risk factors in the Republic of Moldova steps 2013. 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?ua=1.
41. Nichols, M., et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European heart journal, 2014. 35(42): p. 2950-2959.
42. Sarbu, O., Gavriluc, S., et al. Obesity-the main problem responsible for hypertension. Ukrainian Journal of Cardiology, 2016. Supplement 3 p. 82.
43. Gabriluc, S. The rate of obesity and dyslipidaemia among Moldovan women. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 2018. Abstract book: p. 92-93.
44. WHO. Obesity and overweight. 2017 October 2017 [cited 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
45. Taylor, H.A., et al. Relationships of BMI to cardiovascular risk factors differ by ethnicity. Obesity, 2010. 18(8): p. 1638-1645.
46. Chiu, M., et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. Diabetes care, 2011. 34(8): p. 1741-1748.
47. Poobalan, A. and L. Aucott Obesity among young adults in developing countries: a systematic overview. Current obesity reports, 2016. 5(1): p. 2-13.
48. Zaccagni, L., et al. Body composition and physical activity in Italian university students. Journal of translational medicine, 2014. 12(1): p. 120.
49. Cutillas, A.B., et al. Prevalencia de peso insuficiente, sobrepeso y obesidad, ingesta de energía y perfil calórico de la dieta de estudiantes universitarios de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (España). Nutrición Hospitalaria, 2013. 28(3): p. 683-689.
50. Barbosa, J.B., et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and other cardiovascular risk factors in university students. Ciencia & saude coletiva, 2016. 21(4): p. 1123-1136.
51. González Sandoval, C.E., et al. Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios. Nutrición Hospitalaria, 2014. 29(2): p. 315-321.
52. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014 [cited 2016; Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
53. Dixon, J.B. The effect of obesity on health outcomes. Molecular and cellular endocrinology, 2010. 316(2): p. 104-108.
54. Cheng, H.L., et al. The health consequences of obesity in young adulthood. Current obesity reports, 2016. 5(1): p. 30-37.
55. Subramanian, S. and A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2012. 1821(5): p. 819-825.
56. Cullen, P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. The American journal of cardiology, 2000. 86(9): p. 943-949.
57. Euroaspire, I. Lifestyle and risk-factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Eur Heart J, 2001. 22(7): p. 554-572.
58. Kotseva, K., et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries.

- European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2009. 16(2): p. 121-137.
59. Wood, D.A. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *The Lancet*, 2001. 357(9261): p. 995-1001.
 60. Lobstein, T., et al. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews*, 2004. 5(s1): p. 4-85.
 61. McGill, H.C., et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*, 2002. 105(23): p. 2712-2718.
 62. Berenson, G.S., et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *New England journal of medicine*, 1998. 338(23): p. 1650-1656.
 63. Davis, P.H., et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. *Circulation*, 2001. 104(23): p. 2815-2819.
 64. Magnussen, C.G., et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood. *Circulation*, 2008. 117(1): p. 32-42.
 65. Raitakari, O., et al. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *International Journal of Obesity*, 2005. 29: p. S101-S104.
 66. Juonala, M., et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *New England journal of medicine*, 2011. 365(20): p. 1876-1885.
 67. Ashwell, M., et al. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2012. 13(3): p. 275-286.
 68. Lee, C.M.Y., et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*, 2008. 61(7): p. 646-653.
 69. See, R., et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 50(8): p. 752-759.
 70. Blum, A. and N. Blum. Coronary artery disease: Are men and women created equal? *Gender medicine*, 2009. 6(3): p. 410-418.
 71. Baker, J.L., et al. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New England journal of medicine*, 2007. 357(23): p. 2329-2337.
 72. Paajanen, T.A., et al. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *European heart journal*, 2010. 31(14): p. 1802-1809.
 73. Tirosch, A., et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *New England journal of medicine*, 2011. 364(14): p. 1315-1325.
 74. Juonala, M., et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *New England journal of medicine*, 2011. 365(20): p. 1876-1885.
 75. Huang, R.-C.C. and L.J. Beilin. Adolescent BMI is independently associated with the development of coronary heart disease. *Evidence Based Medicine*, 2012. 17(1): p. 35.
 76. Owen, C.G., et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *International Journal of Obesity*, 2009. 33(8): p. 866.
 77. Anand, S.S., et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European heart journal*, 2008. 29(7): p. 932-940.

78. Popovici, M., et al. Prevalența și impactul morbid al celor mai potenți factori de risc în populația rurală a Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale*, 2006. 1(5): p. 12-20.
79. Popovici, M., et al. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical*, 2005. 4(286): p. 5-10.
80. Navab, M., et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nature Reviews Cardiology*, 2011. 8(4): p. 222.
81. Barter, P., et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, 2003. 168(2): p. 195-211.
82. Barter, P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atherosclerosis supplements*, 2011. 12(3): p. 267-270.
83. Muntner, P., et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *The American journal of the medical sciences*, 2011. 341(3): p. 173-180.
84. Magnussen, C.G., et al. The association of pediatric low-and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Heart Study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. 53(10): p. 860-869.
85. Knoflach, M., et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation*, 2003. 108(9): p. 1064-1069.
86. Zhan, Y., et al. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio. *BMC cardiovascular disorders*, 2016. 16(1): p. 96.
87. Shen, S., et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine*, 2016. 95(24).
88. Hoogeveen, R.C., et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2014: p. ATVBaha. 114.303284.
89. Nishikura, T., et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2014. 21(8): p. 755-767.
90. Deedwania, P.C. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation*, (10): p. 2004 Jan 6;109(1):2-4.
91. Rosenson, R.S., et al. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*, 2002. 90(2): p. 89-94.
92. Packard, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*, (10): p. 2003 Oct;31(Pt 5):1066-9.
93. Dobiasova, M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní lékařství*, 2006. 52(1): p. 64-71.
94. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.

95. Edwards, M.K., et al. Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population. in Mayo Clinic Proceedings. 2017: Elsevier.
96. Kadouh, H.C. and A. Acosta. Current paradigms in the etiology of obesity. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, 2017. 19(1): p. 2-11.
97. Chiosa, D., Gavriluc, S., et al. The role of nonconventional cardiovascular risk factors as biomarkers of cardiovascular diseases. Archives of the Balkan Medical Union, 2016. 51(1): p. 181-187
98. Hill, J.O., et al. Energy balance and obesity. Circulation, 2012. 126(1): p. 126-132.
99. Hill, J.O. and R. Commerford, Physical activity, fat balance, and energy balance. International journal of sport nutrition, 1996. 6(2): p. 80-92.
100. Gallagher, D., et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. The American journal of clinical nutrition, 2000. 72(3): p. 694-701.
101. White, U.A. and Y.D. Tchoukalova, Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2014. 1842(3): p. 377-392.
102. Bell, J.A., et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Obesity reviews, 2014. 15(6): p. 504-515.
103. Matsuzawa, Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nature clinical practice Cardiovascular medicine, 2006. 3(1): p. 35-42.
104. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. The American journal of clinical nutrition, 1956. 4(1): p. 20-34.
105. Larsson, B., et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. 288(6428): p. 1401-1404.
106. Donahue, R., et al. Central obesity and coronary heart disease in men. The lancet, 1987. 329(8537): p. 821-824.
107. St-Pierre, J., et al. Relation of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype to earlier manifestations of coronary artery disease in patients with glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus. The American journal of cardiology, 2007. 99(3): p. 369-373.
108. Vega, G.L., et al. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. 91(11): p. 4459-4466.
109. Fox, C.S., et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. Circulation, 2007. 116(1): p. 39-48.
110. Mathieu, P., et al. Visceral obesity. Hypertension, 2009. 53(4): p. 577-584.
111. Misra, A. and N.K. Vikram. Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications. Nutrition, 2004. 20(5): p. 482-491.
112. Hong, Y., et al. Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. 83(12): p. 4239-4245.
113. Gavriluc, S. The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk. Curierul medical, 2015. 58(1): p. 68-75.
114. Abdusa, D. Identificarea și evaluarea unor gene potențial implicate în bolile cardiovasculare. 2017.

115. Abdusa, D., Bolile cardiovasculare – problemă majoră de sănătate publică. Biodiversitatea în contextul schimbărilor climatice, 2016: p. 332-335.
116. Capros, N., et al. Estimarea impactului markerilor polimorfi ai genelor ce determină metabolismul apolipoproteinelor B, E și perturbările lipidice la pacienții cu cardiopatie ischemică. Anale șt. ale USMF „N. Testemițanu”, 2012. 3: p. 49-56.
117. Cojocari, S. Implicări clinico-genetice la copiii hipertensivi cu dereglări metabolice supraponderali și obezi. Teză de doctor în științe medicale. 2016.
118. Duca, M., et al. Variabilitatea expresiei unor gene asociate cu patologiiile cardiovasculare. Akademos 2017(2): p. 65-70.
119. Hong, Y., et al. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. American journal of human genetics, 1997. 60(1): p. 143.
120. Pérusse, L., et al. Cross-trait familial resemblance for body fat and blood lipids: familial correlations in the Quebec Family Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1997. 17(11): p. 3270-3277.
121. Willer, C.J. and K.L. Mohlke. Finding genes and variants for lipid levels after genome-wide association analysis. Current opinion in lipidology, 2012. 23(2): p. 98.
122. Surakka, I., et al. A genome-wide association study of monozygotic twin-pairs suggests a locus related to variability of serum high-density lipoprotein cholesterol. Twin Research and Human Genetics, 2012. 15(6): p. 691-699.
123. Curocichin, G., I. Cemortan, et al. Caracteristica molecular-genetică a dereglărilor metabolice la hipertensivi. În: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010. 311(2): p. 58-68.
124. Qasim, A. and D.J. Rader. Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. Current atherosclerosis reports, 2006. 8(3): p. 198-205.
125. Singh, I.M., et al. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. Jama, 2007. 298(7): p. 786-798.
126. Weissglas-Volkov, et al. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. Journal of lipid research, 2010. 51(8): p. 2032-2057.
127. Teslovich, T.M., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature, 2010. 466(7307): p. 707.
128. Laboratories, K. KEGG - Table of Contents. March 1, 2018 [cited 2018; Available from: <https://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>].
129. De Las Fuentes, L., et al. Pathway-based genome-wide association analysis of coronary heart disease identifies biologically important gene sets. European Journal of Human Genetics, 2012. 20(11): p. 1168.
130. Manninen, V., et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation, 1992. 85(1): p. 37-45.
131. 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.
132. Whitfield, J.B. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. The Clinical Biochemist Reviews, 2014. 35(1): p. 15.
133. Rankinen, T., et al. Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? Circulation research, 2015. 116(5): p. 909-922.
134. Gupta, R.M. and K. Musunuru. Mapping novel pathways in cardiovascular disease using eQTL data: the past, present, and future of gene expression analysis. Frontiers in genetics, 2013. 3: p. 232.
135. Le Shu, M.B. and X. Yang. Translating GWAS Findings to Novel Therapeutic Targets for Coronary Artery Disease. Frontiers in cardiovascular medicine, 2018. 5.

136. WHO. WHO STEPS Instrument (Core and Expanded) [cited 2016; Available from: http://www.who.int/chp/steps/instrument/STEPS_Instrument_V3.1.pdf.
137. WHO. Obesity and overweight. 2017 [cited 2016 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
138. Perk, J., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012. 33(13): p. 1635-701.
139. Republica Moldova, DISLIPIDEMIILE Protocol clinic național. 2014: Chisinau.
140. Dobíášová, 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.
141. Friedewald, W.T., et. al. 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.
142. Catapano, A.L., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. 37(39): p. 2999-3058.
143. Welter, D., et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic acids research*, 2013. 42(D1): p. D1001-D1006.
144. Teslovich, T.M., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010. 466(7307): p. 707-713.
145. Willer, C.L., et al. Global Lipids Genetics, C. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature genetics*, 2013. 45: p. 1274.
146. Kathiresan, S., et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nature genetics*, 2008. 41: p. 56.
147. Chasman, D.I., et al. Forty-Three Loci Associated with Plasma Lipoprotein Size, Concentration, and Cholesterol Content in Genome-Wide Analysis. *PLOS Genetics*, 2009. 5(11): p. e1000730.
148. Rohlfs, R.V. and B.S. Weir. Distributions of Hardy–Weinberg equilibrium test statistics. *Genetics*, 2008. 180(3): p. 1609-1616.
149. Graffelman, J. Exploring diallelic genetic markers: the hardy weinberg package. *Journal of Statistical Software*, 2015. 64(3): p. 1-23.
150. Lam, B.C.C., et al. Comparison of body mass index (BMI), body adiposity index (BAI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0122985.
151. 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.
152. MERCURI, F., et al. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2000. 2(4): p. 589-600.
153. Hujova, Z. The prevalence of obesity and hypertension among first-year students at Trnava University in Slovakia. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013. 5(8): p. 361-367.
154. Gharaibeh, M.Y., et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors Among University Students: The Gender Factor. *Cardiology research*, 2012. 3(4): p. 172.
155. Rasim, K. and M.M. Erdem. Evaluation of cardiovascular risk factors among university students in Turkey: a cross-sectional survey. *Russian Open Medical Journal*, 2013. 2(3).

156. Zanini, G., et al. Cardiovascular Risk Factors, Diet and Lifestyle among a Group of Italian Young Adults Students. *Int J Clin Cardiol*, 2015. 2(1): p. 018.
157. Gurunathan, U. and P. Myles. Waist circumference is better than body mass index, but sagittal anterior diameter may be even better: Reply. *British Journal of Anaesthesia*, 2017. 118(2): p. 274-275.
158. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 79(3): p. 379-384.
159. Ma, L., et al. Waist circumference is better than other anthropometric indices for predicting cardiovascular disease risk factors in Chinese children—a cross-sectional study in Guangzhou. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2016: p. 31302.
160. Brambilla, P., et al. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 2013. 37(7): p. 943.
161. Ashwell, M. and S. Gibson. Waist-to-height ratio as an indicator of ‘early health risk’: simpler and more predictive than using a ‘matrix’ based on BMI and waist circumference. *BMJ Open*, 2016. 6(3): p. e010159.
162. Graves, L., et al. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatric obesity*, 2014. 9(5): p. 327-338.
163. Staiano, A. and P. Katzmarzyk. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 2012. 36(10): p. 1261.
164. Srinivasan, S.R., et al. Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents, and young adults—emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. *Preventive medicine*, 1991. 20(6): p. 671-684.
165. Donahue, R.P., et al. Distribution of lipoproteins and apolipoproteins in young adults The CARDIA Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1989. 9(5): p. 656-664.
166. Porkka, K., et al. Age and gender specific serum lipid and apolipoprotein fractiles of Finnish children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatrica*, 1994. 83(8): p. 838-848.
167. Lau, J.S., et al. Receipt of preventive health services in young adults. *Journal of Adolescent Health*, 2013. 52(1): p. 42-49.
168. 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.
169. Visscher, P.M., et al. Assumption-free estimation of heritability from genome-wide identity-by-descent sharing between full siblings. *PLOS Genetics*, 2006. 2(3): p. e41.
170. 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.
171. Kim, H., et al. Will Big Data Close the Missing Heritability Gap? *Genetics*, 2017. 207(3): p. 1135-1145.

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**



“APROB”

**Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM**

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

20 martie 2018

ACTUL nr.17

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “GENOTIPAREA POLIMORFISMULUI MONONUCLEOTIDIC GALNT2_Rs4846914 PRIN TEHNICA TaqMan REAL-TIME”.

2. Autorii: GAVRLIUC Svetlana, doctoranda, CUROCICHIN Ghenadie, prof. univ., dr. hab. șt. med., ISTRATI Valeriu, prof.univ., dr.hab.în șt.med.,Om Emerit, LEVIȚCHI Alexei, dr.șt.biol., BUZA Anastasia, cercetător științific, BUTOVSCAIA Cristina, cercetător științific, POPESCU Victor, cercetător științific coordonator.

3. Numarul inovației : Nr.5639 din 05 martie 2018

4. Unde și când a fost implementată: În Laboratorul de genetică a USMF "N.Testemițanu" în perioada 2016 –2017 aa.

5. Rezultatele folosirii: În cadrul cercetării a fost validată și reconfirmată asocierea dintre polimorfismul mononucleotidic GALNT2_rs4846914 și lipidele serice, în cadrul populației tinere din Republica Moldova. Nivelurile colesterolului total și a lipoproteinelor de densitate joasă au fost asociate statistic veridic cu locusul GALNT2 rs4846914 ($p=0,046$, $p=0,0395$).

6. Eficacitatea implementării: Rezultatele investigației molecular-genetice au permis optimizarea stratificării populației tinere în vederea riscului cardiovascular, ceea ce permite personalizarea intervențiilor profilactice timpurii în grupele speciale de risc. Prin urmare, portajul polimorfismul mononucleotidic GALNT2_rs4846914 sporește susceptibilitatea pentru bolile cardiovasculare, fiind asociat cu prezența dislipidemiei. Evaluarea profilului genetic reprezintă o metodă oportună de screening al aterosclerozei subclinice, destinată cu predilecție subiecților tineri, aparent sănătoși din grupul de risc cardiovascular.

Șef Laboratorul de genetică
a USMF „Nicolae Testemițanu”

Ghenadie CUROCICHIN
Ghenadie CUROCICHIN

Șef-adjunct Departament știință,
a USMF „Nicolae Testemițanu”

Eugenia GROZA
Eugenia GROZA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU

20 martie 2018 a.

ACTUL nr. 16

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “APRECIEREA PROFILULUI LIPIDIC LA SUBIECȚII TINERI ASIMPTOMATICI CU EXCES PONDERAL”.

2. Autorii: GAVRLIUC Svetlana, doctoranda, ISTRATI Valeriu, prof.univ., dr.hab.în șt.med., Om Emerit, CUROCICHIN Ghenadie, prof. univ., dr. hab. șt. med., IGNAT Rodica, asist.univ., CHIOSA Diana asit. univ., LUPU Lilia, Șef secție Sănătate studenți/rezidenți, LEVIȚCHI Alexei, dr.șt.biol.

3. Numărul inovației: Nr. 5638 din 05 martie 2018

4. Unde și când a fost implementată: În IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF “N.Testemițanu” în perioada 2016 –2017 aa.

5. Rezultatele folosirii: În rezultatul cercetării realizate a fost stabilit că 46,82% din participanți au avut cel puțin un parametru lipidic modificat, cu precădere în rândul femeilor, fiind primar diagnosticați cu dislipidemie. Analiza parametrilor studiați a demonstrat că concentrațiile lipidelor serice au depășit domeniul de normalitate în 50 % din cazuri de obezitate generală (după IMC) și în 51% cazuri la persoanele cu obezitate centrală (după CA). Prin urmare, fiecare al doilea tânăr din lotul studiat, aparent sănătos, manifesta dislipidemie, un factor de risc cardiovascular unanim recunoscut la nivel global.

6. Eficacitatea implementării Determinarea profilului lipidic la subiecții supraponderali/obezi permite optimizarea stratificării populației tinere în vederea riscului cardiovascular, ceea ce ar facilita personalizarea intervențiilor profilactice la etapele asimptomatice. De asemenea, acest lucru justifică inițierea tratamentului oportun, individualizat, ceea ce ar reduce considerabil povara bolilor cardiovasculare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef IMSP Clinica Universitară
de Asistență Medicală Primară
a USMF „Nicolae Testemițanu”

Șef-adjunct Departament știință,
a USMF „Nicolae Testemițanu”

Angela TOMACINSCHI

Eugenia GROZA

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele **Gavriliuc Svetlana**

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Gavriliuc Svetlana

Data și locul nașterii:

12 martie 1984, orașul Chișinău, Republica Moldova

Studii:

2012-2016 - studii prin doctorat la specialitatea Cardiologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

2007-2011 - învățământ postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Medicina Internă, în cadrul USMF "Nicolae Testemițanu"

2001-2007 - studii universitare, specialitatea Medicină Generală, în cadrul USMF "Nicolae Testemițanu"

Stagii:

- Noiembrie 2014 - ianuarie 2015 – "Chronic Diseases Management" The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD (Iași, România)
- 08.11.2015–13.11.2015 – Training of Trainers Program. Proiectul CHRONEX, Universitatea Națională de medicină din Odesa (Odesa, Ucraina)

Activitatea profesională:

08.02.2012 – până în prezent - asistent universitar la Departamentul de Medicină Internă, Disciplina Medicină internă-semiologie, în cadrul Departamentului de Medicină Internă, USMF "N. Testemițanu"

2013-2018 - cercetător științific în cadrul laboratorului de genetică, USMF "N. Testemițanu"

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- Coferința finală a Proiectului ” Rețeaua Est-Europeană de Excelență pentru Cercetare și Dezvoltare în domeniul Bolilor Cronice CHRONEX-RD” (Chișinău, Decembrie 2015)
- 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, Mai 2016) (**Diploma de gr. II**)
- Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională ”Actualități în gastrologie și hepatologie” (Chișinău, iunie 2016)
- Conferința științifico-practică națională cu participare internațională ”Promovarea sănătății – o prioritate a sănătății publice” (Orhei, Iunie 2016)
- 55th National Congress of Cardiology (Sinaia, România, Septembrie 2016)
- XVIIth Ukrainian National Congress of Cardiology (Kiev, September 2016)
- Conferința Științifică anuală IP USMF ”Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Octombrie 2016)
- al 17-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, România, Martie 2017)
- al 18-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, România, Martie 2018)
- 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, Mai 2018)

Lucrări științifice publicate: 11 lucrări științifice, inclusiv 5 naționale și 6 internaționale, 2 de monoautor.

Cunoaștere limbi străine: limba maternă (l. română), l. rusă – excelent, l. engleză–excelent, l. franceză– satisfăcător.

Date de contact: Republica Moldova, 2075, mun. Chișinău, str.Irișilor 5, tel. mobil:079161999;
e-mail: svetlana.gavriliuc@usmf.md