

Este necesar de accentuat că succesele în profilaxia și micșorarea morbidității CI depind complet de profilaxia primară a aterosclerozei. Sănătatea persoanelor tinere depinde mult de respectarea de ei a modului sănătos de viață.

Bibliografie

1. Botnaru V., *Dislipidemiile: Ghid de practică medical*. Chișinău, 2004
2. Cristodorescu R., *Fiziopatologia aparatului cardiovascular la vârstnici. Bolile cardiovasculare la bătrâni. Tratat de cardiologie*, 2003, 1026-1041.
3. Grib Liviu., *Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice (monografie)*. Chișinău, 2010, 166.
4. Izvoreanu A., *Hipertensiunea arterială la populația rurală-prevalență și factorii de risc*. Soc. Română de cardiologie. A 28-a Conferință Națională de cardiologie. Timișoara, 1993, 114.
5. Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2008.
6. Hortolomei V. V., *Manifestările cardiace în astenia neurocirculatorie (ANC)*. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților USMF “ N. Testemițanu”, Chișinău, 1997, 337.
7. Hortolomei V. D., *Astenia neuro-circulatorie (monografie)*. Chișinău. 1996, 138.
8. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu., *Hipotensiunile arteriale (monografie)*. Chișinău, 2008, 146.
9. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu., *Hipertensiunea arterială la adult. Hipertensiunea arterială în evoluția sarcinii (monografie)*. Chișinău, 2010, 171.
10. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu., *Angina pectorală stabilă (monografie)* Chișinău, 2011, 147.
11. Хортоломей А. В., Ботя А. В., Хортоломей В. Д., *Дифференциальная диагностика болевого синдрома при стенокардии и нейроциркулярной дистонии по кардиальному типу*. Тезисы научной конференции КГМУ (14-16 мая 1991), Кишинев, 1991, 383.

ESTIMAREA IMPACTULUI MARKERILOR POLIMORFI AI GENELOR CE DETERMINĂ METABOLISMUL APOLIPOPROTEINELOR B, E ȘI PERTURBĂRILE LIPIDICE LA PACIENȚII CU CPI

Natalia Caproș, Valeriu Istrati, Victor Popescu, Cristina Butovscaia
Laboratorul de Genetică, Universitatea Stat Medicină și Farmacie ”N.Testemițanu”

Summary

Impact assessment of polymorphic markers of the genes that determine the B, E apolipoproteins metabolism and lipid disturbances in patients with CAD

The impact of polymorphic markers of the genes that determine the B, E apolipoproteins metabolism and lipid disturbances in patients with CAD was studied. Lipid profiles changes in patients with CAD may be influenced by genotypic and allelic frequencies difference of ApoB and ApoE gene.

Rezumat

A fost studiat impactul markerilor polimorfi ai genelor ce determină metabolismul apolipoproteinelor B, E și perturbările lipidice la pacienții cu CPI. Dereglările profilului lipidic la pacienții cu CPI s-ar putea atribui parțial prin diferența frecvențelor genotipice și alelice ale genelor APOB și APOE.

Actualitate

Actualmente dislipidemia este un factor de risc recunoscut în dezvoltarea aterosclerozei și CPI. Hipercolesterolemia și valoarea înaltă a lipoproteinelor aterogene constituie cea mai importantă verigă în dislipidemie. În acest context, studierea genelor, implicate în reglarea transportului și metabolismul lipidelor plasmatice, prezintă un mare interes.

La momentul actual, în Republica Moldova, nu sunt date exacte referitoare la aspectele clinico-evolutive la coronarieni cu dislipidemie în relație cu marcherii polimorfi ai genelor apolipoproteinelor B, E. Analiza polimorfismului genetic sugerează noi mecanisme patogenetice pentru CPI și ne putem aștepta ca studierea acestor factori de risc să ne ajute la o mai bună abordare terapeutică și de prevenire a acesteia.

Scopul

Estimarea impactului markerilor polimorfi ai genelor ce determină metabolismul apolipoproteinelor B, E și perturbările lipidice la pacienții cu CPI.

Material și metode

On studiul dat au fost incluși 70 de pacienți care au suportat un eveniment coronarian acut, spitalizați on IMSP SCM „Sfânta Treime“ în perioada anilor 2007-2012. Toți subiecții au fost nativi rezidenți locuitorii republicii Moldova și au avut o compoziție socio-economică și etnică similară.

Criteriile de includere on studiu a fost diagnosticul clinic de infarct miocardic acut cu unda Q și non-Q, angină instabilă sau angină stabilă stipulate prin recomandările Societății Europene de Cardiologie, Colegiului American de Cardiologie, 2000, Protocolului clinic național: Angina pectorală stabilă, 2009 [1-3].

Criterii de excludere: pacienții cu hipercolesterolemii (colesterol total ≥ 8 mmol/l) și hipertrigliceridemii secundare, angină pectorală atipică și cu insuficiența cardiacă avansată (CF IV NYHA), persoanele cu implant de stimulator cardiac, cei cu manifestări de pre-excitație ventriculară, subiecții cu blocuri de conducere atrioventriculare și intraventriculare (bloc sinoatrial sau atrioventricular de gradul II-III, bloc de ram stâng sau drept His), persoanele cu maladii hepatice active, suferințe gastro-intestinale în acutizare, patologii renale grave, cu maladii asociate care influențează durata vieții.

Lotul martor a fost format din 20 persoane fără antecedente de boală coronariană, boli vasculare periferice, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic și alte complicații tromboembolice sau hemoragice. Cardiopatia ischemică a fost exclusă la prin interviul clinic, examenul clinic și paraclinic: ecocardiograma, ECG de repaus și efort.

Spectrul lipidic a fost determinat pe o probă de sânge colectată dimineața după 12 ore de post alimentar. Colesterolul și lipoproteinele de densitate onaltă (HDL colesterolul) au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul trigliceridelor a fost determinat cu ajutorul metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei. LDLcolesterolul a fost calculat după formula lui Friedwald:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride}/5;$$

Aprecierea cantitativă a apoproteinelor apoAI și apoB și lipoproteinei (a) [Lp(a)] prin testul imunoturbidimetric. Valorile de referință pentru cantitatea sumară de apoAI în plasma sangvină au constituit 110-170 mg/dl (1100-1700 mg/l) pentru bărbați și 120-190 mg/dl (1200-1900 mg/l) pentru femei, iar concentrația sumară de apoB la persoane sănătoase alcătuiește 80-155 mg/dl (800-1550 g/l) pentru bărbați și 75-150 mg/dl (750-1500 mg/l) pentru femei. Astfel, raportul apoB/apoA-I în normă echivalează cu 0.8. Cantitatea Lp(a) în plasmă la persoane practic sănătoase oscilează până sub 30 mg/dl (<300 mg/l).

Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin analiza lungimii fragmentelor amplificate prin reacția de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*, PCR) în Laboratorul de Genetică [4,5].

Amplificarea probelor de ADN uman cu primerii pentru detectarea polimorfismului genei apolipoproteinei B (3'VNTR) forward și revers:

APOB forward 5'- ATGGAAACGGAGAAATTATG -3'

APOB revers 5'- CCTTCTCACTTGGCAAATAC -3'

Reacția PCR se începe cu tratarea termică programată a amestecului de reacție 5 min, 94 °C, după care se demarează programul de 30 cicluri on regimul următor: 40 s denaturare la 94 °C; 80 s alinierea primerilor la 58 °C și 1 min elongare la 72 °C; după decurgerea celor 30 cicluri, se asigură etapa finală de elongare - 10 min la 72 °C. Produsele de amplificare se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu etidiu bromid.

Amplificarea probelor de ADN uman cu primerii pentru detectarea polimorfismului genei apolipoproteinei E forward și revers

APOE forward 5'- AAGGAGTTGAAGGCCTACAAAT -3',

APOE revers 5'- TACTGCACCAGGCGGCCTCA -3',

APOE revers 5'- GCCTGGTACTACTGCCAGTCG -3',

APOE revers 5'- TACTGCACCAGGCGGCCTCG -3',

APOE revers 5'- GCCTGGTACTACTGCCAGTCA -3'.

Produsele de amplificare se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu etidiu bromid.

Polipeptida APOE din 229 aminoacizi se clasifică în trei izoforme majore (Apo E2/E3/E4) în funcție de diferențele de aminoacizi în pozițiile 112 și 158. Identificarea celor 3 izoforme ale genei Apo E pentru stabilirea uneia din cele 6 variante genotipice posibile: E2/2, E3/E3, E4/E4, E2/E3, E2/E4 și respectiv E3/E4 se efectuează prin analiza rezultatelor PCR.

Rezultate

Analiza variantelor genotipice Apo E2/E3/E4 ale genei APOE este prezentată în tabelul 1 și figura 1.

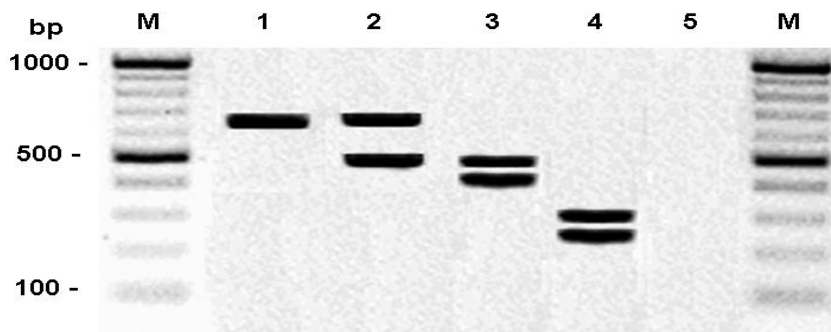


Figura 1. Electroforegrama produselor amplificării PCR- APOE.

M – Marker (100 bp, Fermentas); 1 – genotipe E4, 2 – genotipe E3/4, 3 – genotipe E2/3, 4 – genotipe E 2/2, 5 –control negativ.

Distribuția subiecților în funcție de alelele genei APOE a fost, după cum urmează: 45.7%- cu portajul E3/E3, 30.0%- E3/E4, iar 24.3%- E2/E3. Rezultatele au aratat că apo E3/3 a fost cel mai frecvent genotip (E 3/3-45.7% vs 10.0%, $p < 0.01$) depistat la pacienții cu CPI, fără diferențe de sex, vârstă față de persoanele din lotul martor, la care genotipurile E 3/4 și E 4/4 s-au depistat mai rar (30.0% vs 20.0 %, $p > 0.05$). Frecvența alelei E4 a fost de 30.0%, cu tendință de acumulare la bărbații în grupul de vârstă 50-59 ($p > 0.05$). Remarcăm existența legăturii semnificative statistic între susceptibilitatea de CPI și polimorfismul genei APOE (OR=1.21, CI:0.36- 4.04, $\chi^2 = 3.4$, $p < 0.05$).

Tabelul 1

Frecvența polimorfismului APOE la pacienții cu CPI și martori

Genotip APOE	Lot CPI, n(%)		Lot I, n(%)		Lot II, n(%)		Lot martor, n(%)		OR	p	CI
	n	%	n	%	n	%	n	%			
E2/2, E2/3	17	24.3	2	6.6	15	37.5	14	70.0	1.21	LT-LM>0.05 LI-LM<0.01 LII-LM>0.05	0.36-4.04
E3/3	32	45.7	15	50.0	17	42.5	2	10.0			
E3/4+ E4/4	21	30.0	13	43.3	8	20.0	4	20.0			

De remarcat, că la pacienții cu CPI repartizați în baza genotipurilor genei APOE nu au existat diferențe semnificative statistic privitor la mediile de vârstă, IMC>30, ereditate colaterală cu manifestare agravată, depistarea primară a CPI, cu anamnezic pozitiv de tabagism, HTA, angină pectorală, diabet zaharat, infarct miocardic vechi, insuficiența cardiacă congestivă, TAS și TAD ($p>0.05$), în aceeași comparație.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților cu CPI în funcție de alelele genei apolipoproteinei E

Variabile	E 2/3 (n= 17)	E 3/3 (n= 32)	E 3/4 (n= 21)	p
IMC>30, n(%)	7 (41.17%)	14(43.75%)	8 (38.09%)	>0.05
Ereditate colaterală agravată, n(%)	4 (23.53%)	7 (21.88%)	7 (33.33%)	>0.05
Depistarea primară a BCV, n(%)	47.52±0.44	50.82±0.56	52.24±0.32	>0.05
HTA, n(%)	12 (70.59%)	24 (75.00%)	15 (71.42%)	>0.05
Tabacism, n(%)	6(35.29%)	14 (43.75%)	9(42.85 %)	>0.05
Infarct miocardic vechi, n(%)	6(35.29%)	6 (18.75%)	8 (38.09%)	>0.05
Insuficiență cardiacă congestivă, n(%)	4 (23.53%)	5 (15.63%)	4 (19.05%)	>0.05
Dislipidemie, n(%)	12 (70.59%)	24 (75.00%)	16 (76.19%)	<0.05
Colesterol, mmol/l	5.56±0.08	5.48±0.09	5.32±0.29	>0.05
LDL-C, mmol/l	3.14±0.15	3.88±0.11	4.86±0.13	<0.05
HDL-C, mmol/l	1.13±0.14	1.26±0.12	0.86±0.22	<0.05
Trigliceride, mmol/l	1.72±0.17	1.83±0.16	2.04±0.13	>0.05
ApoAI,g/l	1.08 ± 0.14	1.05 ± 0.15	1.06 ± 0.10	>0.05
ApoB,g/l	0.79 ± 0.16	0.93 ± 0.19	0.98 ± 0.21	>0.05
Raport ApoB/AI	0.78	0.88	0.92	>0.05

De notat, diferența semnificativă între procentajul pacienților cu dislipidemie mixtă (76.19% vs 70.59%, $p<0.05$), valoarea medie a nivelurilor de LDL-C (4.86±0.13 vs 3.16±0.15 mmol/l) și HDL-C (0.86±0.22 vs 1.26±0.12 mmol/l, $p<0.05$, respectiv) la pacienții cu portajul alelei de risc E3/4 față de persoanele cu portajul alelei E2. Pe de altă parte, nu a fost nici o diferență semnificativă statistic între mediile nivelului de colesterol și TG la pacienții cu diferite genotipuri ale genei APOE ($p>0.05$).

Rezultatele estimării relațiilor de corelație între indicii clinici ai pacienților și polimorfismul genei APOE sunt prezentate în tabelul 2. Astfel, privind spectrul factorilor de risc și prezentarea clinică în funcție de polimorfismul genei APOE, înregistrate în prezentul studiu, se atestă, că portajul alelei E 3/4, a fost asociat cu prezența dislipidemiei [$r_{xy} = 0.67 \pm 0.13$, $p_{(E\ 3/4 - E$

$_{2/3}) < 0.05]$ și procentaj mai mare al pacienților cu nivel crescut de LDL-C [$r_{xy} = 0.44 \pm 0.14$, $p(E_{3/3} - E_{2/3}) < 0.01]$.

Tabelul 3

Corelația între indicii clinici ai pacienților și polimorfismul genei APOE

Variabile/Genotip		E 2/3, n=17	E 3/3, n=32	E 3/4, n=21
Dislipidemie	$r_{xy} \pm m_r$	0.51±0.44	0.69±0.33	0.67±0.13
	p	>0.05	<0.05	<0.05
LDL-C	$r_{xy} \pm m_r$	0.42±0.46	0.44±0.14	0.35±0.21
	p	>0.05	<0.05	>0.05
HDL-C	$r_{xy} \pm m_r$	0.15±0.50	0.19±0.45	0.32±0.49
	p	>0.05	>0.05	>0.05

Legendă: r_{xy} – coeficient de variație, m_r – eroarea coef. de variație, p – pragul de semnificație.

Analiza polimorfismului genetic al minisatelitului hipervariabil 3'VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) al genei apolipoproteinei B

Reacția de polimerizare în lanț a fost utilizată pentru a determina alelele din regiunea minisatelitului hipervariabil 3'VNTR a genei apolipoproteinei B (APOB) la pacienții cu boală coronariană (tabelul 4). Produsele au fost obținute după amplificare și apoi observate direct după electroforeză în gel de agaroză 2%. Drept rezultat al analizei polimorfismului numărului variabil al repetărilor on tandem (VNTR) al microsatelitului 3'VNTR al genei APOB s-au identificat produsele de amplificare cu dimensiunile 29,30,31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 și 43bp (figura 2.), care corespund unităților repetitive ale locusului polimorf 3'VNTR și au fost descrise pentru populațiile Europei și Asiei [6].

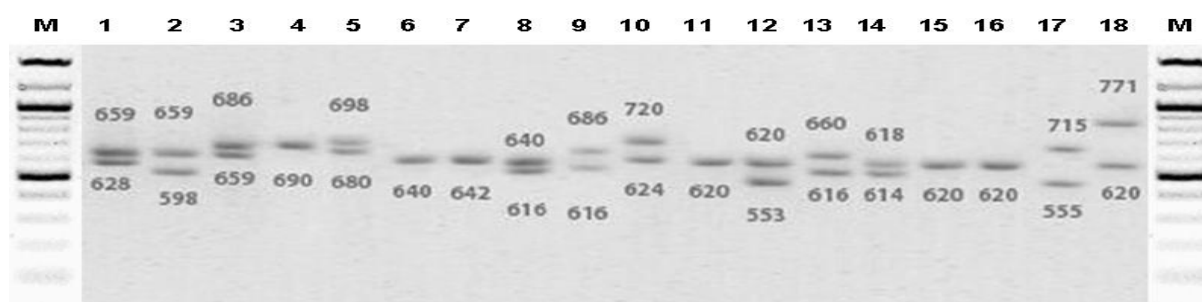


Figura 2. Rezultatul produselor electroforetice din PCR a Apolipoproteinei B (3'VNTR), formate din repetarea a 15 pb la pacienții coronarieni. M – Marker (100 bp, Fermantas); 1–3, 5, 8–10, 12–14, 17, și 18 – heterozigoți; 4, 6, 7, 11, 15, și 16 – homozigoți.

Au fost identificate cincisprezece tipuri de alele hipervariabile (HVE) de apoB 3'VNTR, ce au fost repartizate în trei grupe potrivit lui Ludwig E. [7], la care frecvența heterozigoților a fost mai mare în comparație cu cea a homozigoților. Distribuția frecvențelor a avut caracter similar descris pentru populația europeană [6].

Tabelul 4

Frecvența polimorfismului APOB la pacienții cu CPI și martori

Genotip APOB	Lot CPI, n(%)		Lot I, n(%)		Lot II, n(%)		Lot martor, n(%)		OR	P	CI
HVE<35	32	45.7	12	40.0	20	50.0	12	42.9	1.60	LT-LM>0.05 LI-LM>0.05 LII-LM>0.05	0.9-2.86
HVE36-37	30	42.9	14	46.7	18	45.0	4	32.1			
HVE>37	8	11.4	4	13.3	2	5.5	4	25.0			

Alelele HVE36-37 s-au depistat cu o frecvență maximală, suma lor fiind 42.9%. Ampliconii obținuți s-au caracterizat prin dimensiuni de 100-1500pb. Comparând frecvențele alelelor genei APOB s-a constatat o tendință de acumulare a alelelor HVE36-37 la pacienții cu CPI vs subiecții din lotul martor ($p=0.1$) cu predilecție la bărbații în intervalul de vârstă 50-59 ani ($p>0.05$). Frecvențele alelice au fost neomogene între pacienții loturilor I și II, alelele HVE40 și HVE42 înregistrându-se doar la persoanele din lotul martor.

De notat, că la pacienții cu CPI repartizați în funcție de frecvența genotipurilor genei APOB (tabelul 5) nu au existat diferențe semnificative statistic privitor la mediile de vârstă, IMC>30, antecedente familiale de BCV premature, depistarea primară a CPI, cu anamneză pozitivă de tabagism, HTA, angină pectorală, diabet zaharat, infarct miocardic vechi, insuficiența cardiacă congestivă, procentajul pacienților cu dislipidemie mixtă ($p>0.05$).

Tabelul 5

Repartizarea pacienților cu CPI în funcție de frecvența genotipurilor genei apolipoproteinei B

Variabile	HVE <35 (n= 32)	HVE 36-37 (n= 30)	HVE >37 (n= 8)	p
IMC>30, n(%)	12 (37.75%)	12(40.00%)	3 (37.50%)	>0.05
Antecedente familiale de BCV premature, n(%)	8 (25.00%)	7 (23.33%)	2 (25.00%)	>0.05
Depistarea primară a BCV	47.52±0.44	50.82±0.56	52.24±0.32	>0.05
HTA, n(%)	24 (75.00%)	24 (80.00%)	6 (75.00%)	>0.05
Tabacism, n(%)	12(37.75%)	14 (46.67%)	3(37.50 %)	>0.05
Angină pectorală , n(%)	14 (43.75%)	15 (50.00%)	4(50.00%)	>0.05
Diabet zaharat, n(%)	7 (21.88%)	8 (26.67%)	2 (25.00%)	>0.05
Infarct miocardic vechi, n(%)	11 (34.38%)	9 (33.33%)	3(37.50 %)	>0.05
Insuficiență cardiacă congestivă, n(%)	6(18.75%)	5 (16.67%)	2 (18.18%)	>0.05
LDL-C, n(%)	23 (71.87%)	26 (86.67%)	6 (75.00%)	<0.05
LDL-C, mmol/l	3.16±0.15	3.87±0.11	3.66±0.13	<0.05
HDL-C, mmol/l	1.14±0.14	0.92±0.12	1.16±0.16	>0.05
Trigliceride, mmol/l	1.73±0.17	2.02±0.16	2.12±0.12	>0.05
ApoAI,g/l	1.43 ± 0.15	1.04 ± 0.11	1.30 ± 0.14	>0.05
ApoB,g/l	0.78 ± 0.20	1.12 ± 0.23	0.76 ± 0.22	<0.05
Raport ApoB/AI	0.54	0.96	0.58	<0.05

Nu a fost nici o diferență semnificativă statistic între mediile nivelului de colesterol și TG la pacienții cu diferite genotipuri ale genei APOB ($p>0.05$). Pe de altă parte, au existat diferențe semnificative între valoarea medie a nivelurilor de LDL-C (3.87 ± 0.11 mmol/l vs 3.16 ± 0.15 mmol/l), HDL-C (0.92 ± 0.12 mmol/l vs 1.14 ± 0.14 mmol/l), ApoB (1.12 ± 0.23 g/l vs 0.78 ± 0.20 g/l) și raportul ApoB/AI (0.96 vs 0.54) la pacienții cu portajul alelei HVE 36-37 față de cei cu HVE<35 ($p<0.05$).

Rezultatele estimării relațiilor de corelație între determinantele clinice ale pacienților și polimorfismul genei APOB sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Corelația între indicii clinici ai pacienților și polimorfismul genei APOB

Variabile/Genotip	HVE<35, n=32	HVE 36-37, n=30	HVE>37, n=8
LDL-C	$r_{xy} \pm m_r$	0.64±0.14	0.73±0.13
	p	<0.05	<0.05
ApoB	$r_{xy} \pm m_r$	0.55±0.15	0.42±0.17
	p	<0.05	<0.05

Legendă: r_{xy} – coeficient de variație, m_r – eroarea coef. de variație, p – pragul de semnificație.

A fost estimată o asociere între polimorfismul 3'VNTR al genei APOB și variațiile spectrului lipidic și anume valorilor de: LDL-C [$r_{xy}=0.73$, $p_{(HVE\ 36-37- HVE<35)}<0.05$], apoB plasmatic [$r_{xy} =0.42$, $p_{(HVE\ 36-37- HVE<35)}<0.05$], la fel și raportului ApoB/AI. Determinantele concrete de risc au fost: prezența HVE 36-37 și lipsa HVE 34 cu impact pe dinamica clasică, potențial aterosogenă, a spectrului lipidic.

Discuții

Există mai multe studii populaționale prospective ca brațul "descendent" al studiului Framingham în Statele Unite ale Americii [8], studiu PROCAM în Germania [9], ARIC și Northwick Park Heart Study (ENT-II) în Marea Britanie [10-12], care au publicat asociații genetice ale factorilor convenționali de risc și CPI, dintre care mai frecvent genele metabolismului lipidic: apolipoproteinelor, receptorilor de legare alipoproteinelor și enzimelor metabolismului lipidic.

Polimorfismul variantelor alelice ale genei apolipoproteinei B

ApoB este o proteină multifuncțională și ocupă rolul principal în sistemul apolipoproteinelor. Funcția de bază a apo B este culegerea și secreția lipoproteinelor, ce conțin colesterol și trigliceride. Polimorfismul inserțional-delețional al genei apo B este situat în regiunea hipervariabilă terminală 5' (VNTR - variable number of tandem repeats). A fost remarcat, că dezvoltarea CPI în populația taiwaneză este legată de prezența alelei D, iar în populația Saint-Petersburgului și la reprezentanții rasei europene în SUA astfel de asociere cu alela D nu s-a găsit [13]. Analiza asocierii CPI și polimorfismul 3VNTR al genei APOB în populația moscovită a relatat creșterea variantelor alelice cu copii de 32, 36 și mai multe [14]. În populația austriacă au fost identificate 7 variante alelice ale APOB cu repetări de la 12 până la 18 și lipsa asocierii CPI cu aceste variante [7].

Polimorfismul variantelor alelice ale genei apolipoproteinei E

Apolipoproteina E umană este o proteină polimorfă, care interacționează cu receptorii hepatici pentru LDL și transportă colesterolul din VLDL în celule. Sunt cunoscute 3 alele ale genei APOE - e2, e3, e4, care se deosebesc prin resturile aminoacizilor în poziția 112 și 158. Alela e3 are în poziția 112 - cistein, dar în 158 - arginin. Alela e2 are în ambele poziții cistein, iar alela e4- arginin. Aceste resturi aminoacidice se găsesc în apropierea regiunii cuplării cu receptorii hepatici pentru LDL, alela e2 legându-se cu receptorii hepatici pentru LDL mai bine decât alela e4. Alela e3 se întâlnește la majoritatea rasei europene. Răspândirea alelei e4 variază de la 5% în populația sudică (Italia, Spania) până la 30% în cea nordică (Finlanda). Alela e2 se întâlnește aproximativ la 5% din reprezentanții populației europene [15].

Legătura alelei e4 cu riscul crescut de dezvoltare a aterosclerozei și BCV a fost relatată în multe studii. Alela e4 este un factor recunoscut al dezvoltării bolii Alzheimer la pacienții de vârstă înaintată [16]. Mare interes prezintă studiile [17-20], în care a fost relatat nu numai impactul alelei apoE, dar și a fost analizată interacțiunea ei cu factorii de risc cardiovascular și a mediului înconjurător. Urmărirea bărbaților din Anglia în vârstă de 51-60 ani timp de 6 ani a depistat, că riscul dezvoltării IM la fumători, care aveau măcar o alelă e4 a fost crescut comparativ cu nefumătorii (OR=2.8, 1.59-4.91, p=0.007).

Concluzionăm, că diferențele dintre profilurile lipidice la pacienții cu CPI s-ar putea atribui parțial prin diferența de frecvențele genotipice și alelice ale genelor APOB și APOE.

Bibliografie

1. Revenco V., Grajdieru R., Ochișor V. Angina pectorală stabilă. Protocol clinic național. Chișinău, 2011.
2. Grosu A., David L., Căldare L. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național. Chișinău, 2011.

3. Werf, F.V., Bax J, Betriu A. et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *EHJ* 2008;29:2909-2945.
4. Caproș N., Istrati V., Popescu V., Butovscaia C. Brevet de inovație Nr. 4918. Metodă de genotipare a Apolipoproteinei B (3'VNTR) prin analiză a lungimii fragmentelor amplificate prin PCR.
5. Caproș N., Istrati V., Popescu V., Butovscaia C. Brevet de inovație Nr. 4921. Metodă de genotipare a apolipoproteinei E utilizând analiza lungimii fragmentelor amplificate prin reacția de polimerizare on lanț.
6. Verbenko D.A, Pogoda TV, Spitsyn V. A, et al. Apolipoprotein B 3'-VNTR polymorphism in Eastern European populations *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, 444–451.
7. Ludwig E.H., Hopkins PN, Allen A. et al. Association of genetic variations in apolipoprotein B with hypercholesterolemia, coronary artery disease, and receptor binding of low density lipoproteins. *J Lipid Res.* 1997 Jul;38(7):1361-73.
8. Anderson, K. M. & Wilson, P. W. *et al.* (1987) Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 68, 59-66.
9. Assmann, G. & Cullen, P. *et al.* (2002 *Eur J Clin Invest.* 2007 Dec;37(12):925-32 Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study.
10. Pereira, M. A. & Schreiner, P. J. *et al.* (2000) 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. *Ann Epidemiol* 10, 239-245.
11. Benjamin, E. J. & Larson, M. G. *et al.* (2004) Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 109, 613-619.
12. Cambien F., Tiret L. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Genetics of Cardiovascular Diseases. From Single Mutations to the Whole Genome. *Circulation.* 2007; 116: 1714-1724.
13. Nixon J.E, McMahan C.A, McGill H.G. et al. ApoB insertion/deletion polymorphism are associated with atherosclerosis in young black but not white males. *Arterioscler Tromb* 1992,12,1023-1029.
14. Поџода Т.А., Никоноџа А.Л, Колосоџа и др. Аллельные џарианты џеноџ апоА и апоСII у больных ишемической болезнџ сердца и у здороџых лиц џ москоџской популяции. *Анетика*, 1995, 31, 1007-1012.
15. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2004 Jul 20;141(2):137-47.
16. Ashford JW .APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. *J. Mol. Neurosci.* 2004,23 (3): 157–65.
17. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK. Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease. *Ageing Res. Rev.* 2007, 6 (2): 94–108.
18. Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annual review of genomics and human genetics.* 2002,1: 507–37.
19. Humphries S. E, Talmud P.J, Hawe E. et al. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke- a prospective study. *Lancet* 2001, 358 (9276): 115-9.
20. Casas J.P., Cooper J, Miller G.J., Investigating the Genetic Determinants of Cardiovascular Disease Using Candidate Genes and Meta-analysis of Association Studies. *Annals of Human Genetics.* 2005,70,145-169.