

Clinica I medicală a I.M.F. din Cluj (cond.: acad. prof. A. Moga
doctor în științe medicale)

STUDIUL CLINIC AL FACTORILOR GENETICI IN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ, ATEROSCLEROZĂ, DIABET ȘI OBEZITATE

Acad. A. Moga, I. Orha, T. Popescu, V. Ilea

Este unanim admis astăzi că în geneza multor boli, începînd cu malformațiile congenitale și terminînd cu afecțiunile vîrstei tîrzii, ereditatea are un rol însemnat.

Importanța bolilor ereditare rezultă atît din ponderea mureu crescîndă pe care o au în cadrul morbidității generale, cît și din problemele deosebit de dificile pe care le ridică pe plan tehnic, medical, social și uman.

Abordarea și rezolvarea teoretică și practică a acestor probleme trebuie să pornească de la înțelegerea justă a noțiunii de boală ereditară. În vechea concepție biologică noțiunea de boală ereditară avea înțelesul unei fatalități. Se moșteneau, se transmitea, o genă, un cromozom anormal, invariabil, care nu putea fi influențat prin nici un mijloc terapeutic. Prin prisma geneticii materialist-dialectice, boala ereditară este dată de apariția unei tulburări în transmiterea informației genetice, care poate produce fie o alterare metabolică, o enzimopatie, fie o modificare în structura lanțului proteic. Consecințele clinice ale acestor tulburări sînt variabile, în funcție de gradul deficitului genetic și ar putea fi grupate schematic în trei categorii:

a) În unele cazuri, transmiterea informației genetice poate să fie complet greșită, ceea ce duce la tulburări grave, la boli ereditare care sînt incompatibile cu o viață normală. În condiții obișnuite sau chiar incompatibile cu viața. Dacă este vorba de modificări ale structurii proteinelor, atunci rezultă proteine neadecvate — „non sens protein“; dacă e vorba de enzime se realizează un blocaj complet al activității lor, iar dacă este vorba de o alterare metabolică, aceasta este incompatibilă cu funcțiile normale ale organismului. E vorba mai ales de boli ereditare ce se manifestă încă de la naștere, cum ar fi unele din malformațiile congenitale ale aparatului loconotor, cretinismul endemic, etc.

b) Pot să existe erori mai puțin grave în transmiterea informației, care nu se manifestă decît după o perioadă de latență, astfel încît de multe ori boala ereditară apare doar la vîrstă adultă. Uneori sînt necesare condiții particulare de mediu pentru actualizarea bolii ereditare.

c) În fine, tulburările în informația genetică pot fi simple „diferențe“, cum sînt de ex. modificările genetice care stau la baza diferențierii grupelor sanguine. Nu este încă pe deplin lămurit dacă aceste diferențe au sau nu un potențial evolutiv patologic.

În mod obișnuit, cînd se vorbește despre bolile ereditare atenția principală este îndreptată spre bolile din prima categorie, care se manifestă imediat după naștere și în care se poate evidenția, de cele mai multe ori, o modificare genetică evidentă (fie anomalie biochimică, fie aberație cromozomială). Deși numărul acestor boli este foarte mare — aproximativ cîteva sute — trebuie subliniat că ele sînt foarte rare. Mult mai importante prin larma lor răspîndire în masă cît și prin consecințele lor medicale și sociale, (reducerea longevității, grad mare de invaliditate. Îmbătrînire precoce) sînt însă bolile din a doua și a treia categorie, în care

din păcate rolul factorului genetic este prea puțin studiat. Din grupul acestor boli fac parte, printre altele, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială esențială, cancerul, alergiile, etc. Este drept că în cazul acestor boli interferența factorilor genetici cu cei de mediu este de multe ori atât de complexă, încât este extrem de dificil de a diferenția un genotip de a fenocopie.

În lucrarea de față ne-am propus să prezentăm, pe baza experienței noastre clinice cât și a cercetărilor proprii, unele aspecte cu privire la rolul factorilor genetici în bolile cardio-arteriale (hipertensiunea esențială și ateroscleroza), în diabetul zaharat (de contrareglare) și în obezitate.

Alegerea acestor boli nu este întâmplătoare. Noi considerăm, așa după cum am arătat în numeroasele lucrări comunicate și publicate, începând încă din anii 1950—1952, că aceste boli se asociază frecvent pe plan clinic și au numeroase legături etiopatogenetice comune.

Ca material de studiu am folosit un număr de 595 bolnavi cu ateroscleroză miocardo-coronariană (angină pectorală, infarct miocardic și miocardiopatie aterosclerotică), 531 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială, 199 cu obezitate și 146 cu diabet zaharat. Ca lot martor am luat un grup de 4120 de bolnavi internați în clinica noastră în aceeași perioadă, la care pe baza datelor clinice și a examinărilor de laborator s-au exclus bolile mai sus amintite.

Spre deosebire de alți autori, care au studiat doar antecedentele familiale similare, noi am luat în considerare la fiecare categorie de boală nu numai afecțiunile similare, ci toate bolile din acest grup, pe care așa după cum am amintit, noi le considerăm ca având legături etiopatogenetice comune.

În plus noi am luat în studiu și descendenții din familii de hipertensivi, aterosclerotici, diabetici și obezi la care am cercetat reactivitatea vasculară, reactivitatea metabolică (metabolismul glucidic și lipidic) și greutatea corporală.

Rezultate și discuția lor. Cercetările noastre cu privire la antecedentele familiale similare la bolnavii studiați, confirmă, în general, datele existente în literatura de specialitate. Astfel pentru hipertensiunea esențială am găsit antecedente patologice într-o proporție de 22,41% față de 6,63% la grupul martor, pentru ateroscleroză 16,3% față de 2,16%, pentru diabet zaharat 14,64% față de 0,73% și pentru obezitate 31,43% față de 0,57%. Diferențele sînt semnificative din punct de vedere statistic.

Studiind vîrsta de apariție a bolilor respective, în funcție de prezența sau absența antecedentelor familiale patologice, noi am constatat că în grupul acelor cu „încărcare familială” („familiäre Belastung”) boala apare cu mult mai repede, față de grupul fără antecedente. Decalajul de vîrstă este de cel puțin una sau două decade. În același timp, observația clinică a unor cazuri izolate ne-a arătat că la cei „țarați” boala are o evoluție mai rapidă și un prognostic mai grav. Aprofundarea și studierea complexă a unor astfel de cazuri ar putea, după părerea noastră să aducă unele contribuții cu privire la interferența dintre acțiunea factorilor de mediu și a celor genetici în determinismul bolilor studiate.

Observația unor autori ca *Wolheim* și alții se confirmă de asemenea și pe materialul nostru, în sensul că în grupul cu ambii părinți bolnavi numărul descendenților ce fac boala respectivă este semnificativ crescut față de grupul cu un singur părinte bolnav. Aceasta reprezintă un argument în plus pentru rolul factorilor genetici în apariția și dezvoltarea bolilor respective. Cifrele pe care le-am găsit noi, pentru hipertensiunea arterială esențială și ateroscleroză sînt 83,79% în cazul cînd ambii părinți sînt bolnavi, și aproximativ 50% cînd unul singur din părinți are boala. Prezența îmbolnăvirii în antecedentele familiale, mai ales pe linie maternă, ar putea contribui la lămurirea mecanismului de transmitere al bolii. Astfel, în cazul hipertensiunii arteriale și aterosclerozei, antecedentele pe linie maternă sînt în proporție de 57,69%, iar pe linie paternă în 42,53%. În cazul obezității aceste cifre sînt 71,4%, respectiv 28,6%. Rămîne ca cercetări ulterioare să verifice această observație.

Semnălăm un aspect înădădit al studiului factorilor genetici în bolile cardio-arteriale, diabet și obezitate. Dacă se iau în considerare nu numai bolile similare, raportate direct de la boală la boală, ci toate bolile din grupul studiat, ponderea factorului ereditar, apreciat după procentajul de antecedente patologice, crește în mod apreciabil. Astfel pentru hipertensiune creșterea procentuală este de la 22,41% la 55,55%, pentru ateroscleroză de la 16,3% pînă la 47,68%, pentru diabet zaharat de la 14,64% la 46,56% și pentru obezitate de la 23,8% pînă la 92,3%.

Subliniem ca o constatare deosebit de importantă din punct de vedere principal, faptul că într-o proporție semnificativ crescută a cazurilor, în antecedentele familiale ale bolnavilor nu găsim boala respectivă, ci doar una sau mai multe din bolile asociate. Pentru a exemplifica aceasta, amintim că în cazul obezității, antecedente familiale similare — respectiv obezitate izolată — se găsesc într-o proporție relativ mică a cazurilor, în 23,8%. Obezitate asociată cu hipertensiune arterială, ateroscleroză sau diabet se găsește în 44,1% a cazurilor, și numai hipertensiune arterială, ateroscleroză sau diabet în 24,4% a cazurilor.

Din numeroasele observații, pe care experiența ori căruia clinician le poate confirma, vom cita cîteva dintre cele mai reprezentative:

Obs. 1. C. V. bărbat, sucombă la 33 ani cu un infarct miocardic. Mama prezintă o obezitate foarte pronunțată, tatăl este hipertensiv.

Obs. 2. H. V. de 34 ani, bărbat, se internează în clinică pentru un diabet zaharat ce apare în urma unor traume psihice puternice și a unei perioade de supraalimentație. Mama prezintă obezitate moderată.

Obs. 3. O. A. de 34 ani, bărbat, bunicul diabetic, mama hipertensivă. Din copilărie tendință la obezitate, dislipidemie accentuată cu ser lactescent.

La toate observațiile noastre, atît studiul statistic al antecedentelor familiale, cît și cazurile izolate, pledează pentru ipoteza că fondul ereditar comun constituie una din legăturile etio-patogenetice comune în bolile asociate. În același timp ele sugerează și ideea că ceea ce se moștenește nu este boala propriu zisă ci o reactivitate — o formă de reacție — modificată, specifică acestui grup de boli înrudite

Pentru a studia acest aspect al problemei noi am urmărit la descendenții tineri, aparent sănătoși, din familii de hipertensivi, aterosclerotici și obezi, reactivitatea vasculară (pletismogramă, comportarea tensiunii arteriale), reactivitatea metabolică (metabolismul glucidic și lipidic), și greutatea corporală (raportată la greutatea ideală a vîrstei și înălțimii respective). În cazurile studiate noi am constatat devieri de la normal încă la o vîrstă foarte tînă (în copilărie), într-o proporție semnificativ crescută față de un grup maritor de descendenți din familii sănătoase. Notăm că aceste tulburări, de cele mai multe ori, nu erau legate direct de boala pe care o aveau părinții ci de una sau mai multe din bolile asociate. De asemenea trebuie să atragem atenția asupra faptului că în majoritatea cazurilor era vorba de tulburări latente care necesitau probe de încărcare pentru evidențierea lor (glicemie provocată, lipidemie provocată, administrare de substanțe vasopresoare, etc.).

Din aceste constatări noi ne-am întărit părerea că *ceea ce se moștenește nu este boala propriu zisă, ci mai degrabă o reactivitate modificată — o disreactivitate — cu potențialitate evolutivă polivalentă*. Această potențialitate evolutivă nu este însă cu totul nespecifică, fiind limitată la un grup relativ restrîns de boli pe care noi le considerăm ca boli asociate cu legături etio-patogenetice comune.

Potențialul patologic sau „susceptibilitatea” de a face boala, se transformă în realitate, se actualizează, doar în anumite condiții particulare de mediu. Este necesar deci să căutăm atît mijloacele de investigație, care să permită depistarea activă a acestui potențial patologic, cît și izolarea, identificarea factorilor de mediu, care orientează evoluția acestui potențial patologic într-o direcție sau alta. Infecțiile, stress-ul, alimentația, efortul fizic sau sedentarismul, sînt cîteva dintre factorii de mediu care pot să condiționeze, pe acest fond genetic modificat, apariția unei boli din grupul studiat.

Noi nu considerăm că aceste constatări ale noastre sînt cu totul înădădite. Observații și cercetări ale unor autori au demonstrat corelația existentă între anteceden-

tele patologice familiale și unele modificări la descendenții respectivi. Autorii au stabilit însă și au studiat doar raporturile directe în cadrul unei anumite boli. Astfel, printre alții *Hinnes, Doyle și Frasser, Perera, ș. a.*, au studiat modificările tensiunii arteriale la descendenții din familiile de hipertensivi, inclusiv cu probe de încărcare. Sint cunoscute de asemenea cercetările făcute în familiile diabeticiiilor de *Boulin, Pavel ș.a.*, sau studiiu colesterolēmiei la descendenții din familia cu boli cardio-arteriale făcut de *Miasnicov și colab.* Nu s-au făcut însă studii și cercetări referitoare la relațiile complexe în grupul de boli cercetat de noi. Considerăm această subliniere cu atât mai necesară cu cât într-o lucrare apărută în 1955, intitulată „Apariția familială a hipertensiunii și coronaropatiei în legătură cu diabetul și obezitatea”... *Caroline Bedell Thomas* scrie... „După cunoștințele noastre nu există nici un studiu în care apariția familială a acestor condiții să fie studiată sistematic și simultan”... În lucrări mai recente *Hochrein* (1960), și *Dahl* (1963) afirmă că astfel de studii sint extrem de interesante și de mare actualitate.

Pe de altă parte noi considerăm că reactivitatea modificată cu potențialitate evolutivă polivalentă nu este cu totul nespecifică, ci are o anumită specificitate în cadrul unui grup mai mult sau mai puțin restrins de boli. Grupul de boli asociate, pe care le-am studiat în lucrarea de față, nu constituie un exemplu izolat în patologie. Cercetări similare au făcut diverși autori, printre care și *Heilmeyer* în legătură cu anemia hipocromă esențială, anemia pernicioasă, cancerul gastric și gastrita cronică achilică. După *Heilmeyer* aceste boli au „rădăcini comune”.

În cazul bolilor studiate de noi nu trebuie să ne mire specificitatea de grup. Se știe doar că una din manifestările unui diabet latent la mamă îl constituie supragreutatea nou-născutului. Deși faptul acesta ca și celelalte fapte și observații citate sint cunoscute, autorii nu acordă atenția cuvenită și nu interpretează faptele. Mecanismul eredității complexe în cadrul bolilor asociate este departe de a fi lămurit. Este departe de noi intenția de a considera că am rezolvat această problemă. După părerea noastră nu putem rămâne însă indiferenți față de astfel de observații și constatări, întrucit ele contribuie la lămurirea rolului pe care-l au factorii ereditari, genetici, în apariția și dezvoltarea bolilor, ajută la recunoașterea bolii în stadiile ei incipiente, explică unele mecanisme patogenetice, și ceea ce este deosebit de important, permit instituirea unor măsuri terapeutice curative și mai ales profilactice active.

Aceasta se impune cu atât mai mult cu cât sarcina noastră nu este numai aceea de a îngriji bolnavii sau de a studia bolile ci și de a elabora directive generale care să contribuie la îmbunătățirea stării de sănătate a poporului nostru. Pe această linie nu trebuie să uităm că profilaxia bolilor ereditare este un mijloc eficient de a apăra sănătatea generațiilor viitoare.

Sosit la redacție: 5 mai 1964.