

The role of the genetic polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1) in essential arterial hypertension in children – interaction with other risk factors

*S. Cojocari, N. Matraguna, N. Barbacari, C. Jucovski

Scientific Laboratory of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received April 07, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: Among the factors that affect vascular tone the most important one is renin-angiotensin system (RAS). It is considered that the genes encoding the components of this system are candidate genes with pleiotropic effect that determines genetic predisposition to arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome and risk of cardio-vascular complications. Estimation of the frequency of the polymorph variants of the genes RAS (ACE, AGTR1) in hypertensive children with overweight and their parents; interaction between the polymorphism of the genes, metabolic syndrome and other risk factors were studied.

Material and methods: The research included 120 children with overweight/obesity at the age of 10-18 (n= 62 (51.67%) with hypertension and n=58 (48.33%) with normal tension) and 50 children with normal tension and weight (control group), as well as their parents. The polymorphism of the candidate genes was determined through the method of analyses of the amplified fragments length and restricted fragment length polymorphism (RELP).

Results: It is revealed a tendency of accumulation of genotypes DD of ACE, CC and AC of AGTR1 in children with hypertension and genotypes ID of ACE and AC of AGTR1 in their parents ($p < 0.001$). Also, carrying of these genotypes is associated with more advanced degree of obesity, especially abdominal and more strongly marked metabolic disorders. In premature infants the genotype DD (31.71%) of ACE was registered more frequently, but in postmature – the genotype ID (15.63%) ($p < 0.05$). Passive smoking was registered more frequently in the carriers of genotype DD of ACE (51.22%), as compared to the carriers of the genotype II (26.67%) and ID (25.00%) ($p < 0.05$). Consuming of more salted and fat containing products is higher in the carriers of genotypes DD of ACE and CC of AGTR1.

Conclusion: Identification of the genetic polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1) together with the diagnosis of the modifiable risk factors will help in finding predictable markers that will contribute to reducing the number of children with arterial hypertension when involved in taking preventive measures.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, genotype, risk factor.

Rolul polimorfismului genetic al genelor RAS (ACE, AGTR1) în hipertensiunea arterială esențială la copii – interacțiuni cu alți factori de risc

Introducere

Hipertensiunea arterială esențială constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol important. Se estimează că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi, este atribuită factorului genetic [1-5]. Interacțiunea dintre factorii de mediu cu cei genetici este una foarte complexă, ceea ce face dificil de cuantificat contribuția fiecăruia dintre aceștia în realizarea hipertensiunii arteriale. Acest fapt argumentează identificarea factorului de risc genetic la copil, deoarece cu vârsta acesta poate fi influențat și mai mult de factorii de mediu. Totodată, găsirea unor marcheri predictivi, care să poată fi translați în măsuri preventive, va contribui substanțial la reducerea numărului copiilor hipertensivi nou diagnosticați, care sunt în prezent pe un trend ascendent.

Printre factorii care afectează tonusul vascular, cel mai important contributor este sistemul renin-angiotensină (SRA). Genele, care codifică componentele acestui sistem, sunt considerate gene candidate, cu efecte pleiotrope, care determină predispoziția genetică față de hipertensiunea arterială, obezitate, sindrom metabolic și riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o enzimă-cheie în acest sistem, care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II, un vasopresor puternic [1]. Polimorfismul genei ECA (localizat pe cromozomul 17 (17q23) este determinat de prezența sau absența (Inserția/Deleția (I/D)) unui bloc constituit din 287 pb, în intronul 16 [3]. Efectele celulare ale angiotensinei II sunt, în esență, mediate de receptorii de tip 1 ai angiotensinei II. Stimularea AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, retenție de sodiu și apă, vasoconstricție, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede vasculare și, în consecință, creșterea tensiunii arteriale [2]. Polimorfismul genei AGTR1 este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide [4, 5].

Există cercetări limitate, care au examinat contribuția acestor gene în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii, iar cele existente au furnizat deseori rezultate contradictorii, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficiente de informative pentru a demonstra asociația, fiind necesare cercetări suplimentare. Aceste premize ne-au determinat în inițierea acestui studiu, având ca **obiective**: estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor SRA (ECA, AGTR1) la copiii hipertensivi cu exces de greutate și părinții acestora; interacțiunea dintre polimorfismul genelor studiate cu componentele sindromului metabolic și alți factori de risc.

Material și metode

Studiul a inclus 120 de copii supraponderali/obezi cu vârsta de 10-18 ani (n = 62 (51,67%) hipertensivi, n = 58 (48,33%) normotensivi) din familii complete și părinții natu-

rali ai acestora. Pentru comparație s-a selectat un lot martor din 50 de copii (normotensivi normoponderali), de vârstă similară, fără anamneză heredo-familială agravată pe patologii cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II, împreună cu părinții naturali ai acestora. Investigațiile molecular-genetice s-au realizat în laboratorul Genetică Moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (restriction fragment length polymorphism, RFLP). Primerii și enzima de restricție utilizată în analiza polimorfismelor studiate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Enzima de restricție și primerii utilizați în analiza polimorfismelor studiate

Polimorfismul	Primer forward/reverse	Enzima de restricție
ECA I (490 pb) D (190 pb)	5'-CTGGAGACCACCACCTCC-CATCCTTCT- 3' 5'-GATGTGGGCCATCACATTCGCTCAGAT - 3'	
AGTR 1 (A1166C)	5'-AAGGCTCCTTGCTGGTGG-3' 5'-GGGCAAAGCGTATATTTCTTGGTG-3'	Ddel

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul informat scris pentru participarea în studiu.

Rezultate

Frecvența variantelor polimorfe ale genelor ECA și AGTR 1

Frecvențele genotipurilor ECA cu inserția (I) sau deleția (D) elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei s-au distribuit astfel: DD-51,61%, II-6,45%, ID-41,94% – la copiii hipertensivi; DD-15,52%, II-18,97%, ID-65,52% – la copiii normotensivi; II-62,00%, ID-38,00% – lotul martor, relevând o tendință semnificativ statistică ($\chi^2 = 72,08$; $p < 0,001$) de acumulare a genotipului DD al ECA la copiii hipertensivi. Analizând polimorfismul aceleiași gene la părinți (gradul I de rudenie), am constatat următorul polimorfism la mamele copiilor hipertensivi – ID-61,29% vs DD-24,19%, II-14,52%; la mamele copiilor normotensivi – ID-53,45% vs DD-18,97%, II-27,59%; la mamele copiilor din lotul martor – II-62,00% vs DD-2,0%, ID-36,00% ($\chi^2 = 32,37$; $p < 0,001$). La tații copiilor hipertensivi, s-a înregistrat preponderent genotipul ID-67,74% vs DD-22,58%, II-9,68%; la tații copiilor normotensivi – ID-60,34% vs DD-17,24%, II-22,41%; la tații copiilor lotului martor – II-54,00% vs ID-46,00% ($\chi^2 = 33,66$; $p < 0,001$). Constatându-se astfel, diferențe semnificativ statistice, în funcție de portajul polimorfismului genei ECA I/D al părinților.

Frecvențele genotipurilor genei AGTR 1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 au relevat o tendință semnificativ statistică ($\chi^2 = 63,94$; $p < 0,001$) de acumulare

Tabelul 2

Distribuția comparativă a frecvențelor genotipurilor genelor ECA și AGTR1 în funcție de loturile studiate

Genotipul			Supraponderali/obezi (n = 120)				Lot martor (n = 50)		χ^2	p
			HTA +		HTA -		N	%		
			N	%	N	%				
ECA	copil	DD	32	51,61	9	15,52	-	-	72,08	< 0,001
		II	4	6,45	11	18,97	31	62,00		
		ID	26	41,94	38	65,52	19	38,00		
	mama	DD	15	24,19	11	18,97	1	2,00	32,37	< 0,001
		II	9	14,52	16	27,59	31	62,00		
		ID	38	61,29	31	53,45	18	36,00		
	tata	DD	14	22,58	10	17,24	-	-	33,66	< 0,001
		II	6	9,68	13	22,41	27	54,00		
		ID	42	67,74	35	60,34	23	46,00		
AGTR1	copil	AA	6	9,68	12	20,69	31	62,00	63,94	< 0,001
		CC	28	45,16	7	12,07	-	-		
		AC	28	45,16	39	67,24	19	38,00		
	mama	AA	10	16,13	21	36,21	31	62,00	28,90	< 0,001
		CC	12	19,35	8	13,79	-	-		
		AC	40	64,52	29	50,00	19	38,00		
	tata	AA	5	8,06	9	15,52	27	54,00	43,52	< 0,001
		CC	11	17,74	3	5,17	-	-		
		AC	46	74,19	46	79,31	23	46,00		

a genotipurilor CC și AC a câte 45,16% vs AA-9,68% la copiii hipertensivi și a genotipului AC-67,24% vs genotipurile AA-20,69% și CC-12,07% – la copiii normotensivi. La copiii lotului martor s-a înregistrat genotipul AA în 62,00% vs AC-38,00%. Comparând frecvențele genotipurilor enzimei AGTR-1 la părinți, am constatat la mamele copiilor hipertensivi o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipului AC-64,52% vs CC-19,35% și AA-16,13%; la mamele copiilor normotensivi – AC-50,00%, AA-36,21% vs CC-13,79% și la mamele copiilor din lotul martor – AA-62,00% vs AC-38,00% ($\chi^2 = 28,90$; $p < 0,001$). La tații copiilor hipertensivi s-a înregistrat genotipul AC în 74,19% vs genotipurile CC-17,74% și AA-8,06%. Tendințe similare s-au constatat și la tații copiilor normotensivi (AC-79,31% vs AA-15,52% și CC-5,17%). La tații copiilor din lotul martor a predominat genotipul AA-54,00% vs AC- 46,00%, diferențele fiind statistic concludente ($\chi^2 = 43,52$; $p < 0,001$) (tab. 2).

Relația dintre polimorfismul genelor ECA cu alți factori de risc

S-a constatat că 31,71% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 13,33% dintre mamele copiilor cu genotipul ID și 12,50% dintre mamele copiilor cu genotipul II au avut hipertensiune arterială până la sarcină, iar 7,32% dintre cele ale copiilor cu genotipul DD și 4,69% dintre mamele copiilor cu genotipul ID au fost diagnosticate cu hipertensiune arterială indusă de sarcină. Însă, diferențele intergenotipice au fost fără semnificație statistică ($\chi^2 = 8,154$; $p > 0,05$). Diabet zaharat tip II, prezent până la sarcină, s-a constatat la 12,20% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 20,00% dintre mamele

copiilor cu genotipul II și la 4,69% – dintre mamele copiilor cu genotipul ID. Totodată, 12,20% dintre mamele copiilor cu genotipul DD și 9,38% dintre mamele copiilor cu genotipul ID au fost diagnosticate primar cu diabet zaharat tip II în timpul sarcinii, diferențele fiind, de asemenea, fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 5,852$; $p > 0,05$). Expuse pasiv la fumul de tutun în timpul sarcinii au fost 21,95% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 6,67% dintre mamele copiilor cu genotipul II și 15,63% dintre mamele copiilor cu genotipul ID, diferențele intergenotipice fiind, însă, fără semnificație statistică semnificativă ($\chi^2 = 1,954$; $p > 0,05$). Antecedente de naștere prematură s-a consemnat la 31,71% din copiii cu genotipul DD, 26,67% din copiii cu genotipul II și 6,25% – genotipul ID. Proveniți din sarcini suprapurtate (termen > 42 săptămâni) au fost 15,63% dintre copiii cu genotipul ID față de 7,32% – genotipul DD și 6,67% – genotipul II, diferențele intergenotipice fiind semnificativ statistice ($\chi^2 = 13,003$; $p < 0,05$). Totodată, 29,27% dintre copiii cu genotipul DD, 20,00% dintre copiii cu genotipul II și 9,38% dintre copiii cu genotipul ID, s-au născut cu masa mică la naștere (< 2500 gr.). Iar 2,44% dintre copiii cu genotipul DD și 10,94% dintre copiii cu genotipul ID s-au născut macrosomi (> 4000 gr.). Diferențele, însă, au fost fără semnificație statistică semnificativă ($\chi^2 = 10,401$; $p > 0,05$). Alimentați natural (> 6 luni) au fost 19,51% dintre copiii cu genotipul DD față de 37,50% – genotipul ID și 53,33% – genotipul II, însă aceste diferențe au fost fără veridicitate statistică ($\chi^2 = 8,860$; $p > 0,05$). Nu s-au consemnat diferențe semnificativ statistice nici în funcție de termenul diversificării alimentației ($\chi^2 = 6,059$; $p > 0,05$).

Tabelul 3

Relația dintre portajul polimorfismului ECA a copilului cu alți factori de risc

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
HTA în sarcină	nu	25	60,98	13	86,67	53	82,81	8,154	> 0,05
	prezentă până la sarcină	13	31,71	2	13,33	8	12,50		
	indusă de sarcină	3	7,32	-	-	3	4,69		
DZ tip II în sarcină	nu	31	75,61	12	80,00	55	85,94	5,852	> 0,05
	prezentă până la sarcină	5	12,20	3	20,00	3	4,69		
	indusă de sarcină	5	12,20	-	-	6	9,38		
Fumat pasiv în sarcină	nu	32	78,05	14	93,33	54	84,37	1,954	> 0,05
	da	9	21,95	1	6,67	10	15,63		
Termenul nașterii	28-37 săptămâni	13	31,71	4	26,67	4	6,25	13,003	< 0,05
	38-42 săptămâni	25	60,98	10	66,67	50	78,12		
	42 săptămâni >	3	7,32	1	6,67	10	15,63		
Masa la naștere (gr.)	2000-2500	12	29,27	3	20,00	6	9,38	10,401	> 0,05
	2500-3000	16	39,02	6	40,00	29	45,31		
	3000-3500	9	21,95	4	26,67	16	25,00		
	3500-4000	3	7,32	2	13,33	6	9,38		
	4000-4500	1	2,44	-	-	7	10,94		
Alimentația naturală, 1 an de viață	nu	8	19,51	2	13,33	8	12,50	8,860	> 0,05
	< 3luni	7	17,07	-	-	6	9,38		
	3-6 luni	18	43,90	5	33,33	26	40,63		
	> 6 luni	8	19,51	8	53,33	24	37,50		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	22	53,66	7	46,67	32	50,00	6,059	> 0,05
	5-6 luni	11	26,83	3	20,00	25	39,06		
	> 6 luni	8	19,51	5	33,33	7	10,94		
Stres cronic	nu	18	43,90	11	73,33	40	62,50	5,296	> 0,05
	da	23	56,10	4	26,67	24	37,50		
Tabagism activ	nu	28	68,29	11	73,33	56	87,50	5,944	> 0,05
	da	13	31,71	4	26,67	8	12,50		
Tabagism pasiv	nu	20	48,78	11	73,33	48	75,00	8,067	< 0,05
	da	21	51,22	4	26,67	16	25,00		
Băuturi energizante	nu	36	87,80	13	86,67	60	93,75	1,418	> 0,05
	da	5	12,20	2	13,33	4	6,25		
Alcool	nu	36	87,80	14	93,33	58	90,62	0,432	> 0,05
	da	5	12,20	1	6,67	6	9,38		
Consum de sare	puțin sărat	3	7,32	1	6,67	9	14,06	13,257	< 0,05
	moderat sărat	22	53,66	12	80,00	48	75,00		
	sărat	16	39,02	2	13,33	7	10,94		
Consum de grăsimi	vegetale	25	60,98	13	86,67	56	87,50	11,061	< 0,01
	animale	16	39,02	2	13,33	8	12,50		

Totodată, mai mulți copii cu genotipul DD (56,10%) au fost supuși stresului cronic (climat psihologic nefavorabil în școală sau familie) față de copiii cu genotipul ID (37,50%) și II (26,67%), însă diferențele intergenotipice au fost fără semnificație statistică ($\chi^2 = 5,296$; $p > 0,05$). De asemenea, mai mulți copii cu genotipul DD (31,71%) față de copiii cu genotipul II (26,67%) și ID (12,50%) – fumează activ. Diferențele obținute, de asemenea, au fost fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 5,944$; $p > 0,05$). Nu s-a obținut veridicitate statistică intergenotipică nici în funcție de consumul băuturilor energizante

($\chi^2 = 1,418$; $p > 0,05$) sau al alcoolului ($\chi^2 = 0,432$; $p > 0,05$). Tabagism pasiv s-a înregistrat mai frecvent, semnificativ statistic ($\chi^2 = 8,067$; $p < 0,05$), la purtătorii genotipului DD (51,22%) față de purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%). Diferențe concludente statistic, de asemenea, s-au consemnat între polimorfismul genei de interes și consumul produselor sărate ($\chi^2 = 13,257$; $p < 0,05$) sau grăsimilor animaliere ($\chi^2 = 11,061$; $p < 0,01$). Se consumă produse sărate preponderent de către copiii cu genotipul DD (39,02%) față de copiii cu genotipurile II (13,33%) și ID (10,94%). De asemenea, se

întrebuințează mai multe grăsimi animaliere printre purtătorii genotipului DD (39,02%) față de purtătorii genotipurilor II (13,33%) și ID (12,50%) (tab. 3).

În ceea ce privește relația dintre polimorfismul ECA cu anamneza heredo-familială agravată prin infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diabet zaharat tip II, obezitate – nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice ($p > 0,05$). Analizând însă, relația dintre polimorfismul ECA a copilului cu polimorfismul înregistrat la mamă, am constatat următoarele: la copiii cu genotipul DD, mamele au avut genotipurile DD-53,66% și ID-46,34%; la copiii cu genotipul II – mamele au avut genotipul II în 86,67% și ID – 13,36%; la copiii cu genotipul ID, mamele au avut genotipul DD în 6,25%, II-18,75%, ID-75,00%. Diferențele înregistrate au fost semnificativ statistice ($\chi^2 = 78,903$; $p < 0,001$). Tații copiilor cu genotip DD au prezentat genotipul DD în 21,95% și ID – 78,05%. La copiii cu genotip II, tații au înregistrat genotipurile DD-6,67%, II-53,33%, ID-40,00%. Iar la copiii cu genotip ID, tații au avut genotipurile DD-21,87%, II-17,19%, ID-60,94%. Diferențele înregistrate au fost cu veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 24,113$; $p < 0,001$) (tab. 4).

Relația dintre polimorfismul genei AGTR-1 cu alți factori de risc

Mamele copiilor cu genotipul CC al AGTR 1 mai frecvent

au prezentat hipertensiune arterială până la sarcină (31,43%), față de mamele copiilor cu genotipul AA (22,22%) și genotipul AC (11,94%). Totodată, 8,57% dintre mamele copiilor cu genotipul CC și 4,48% dintre mamele copiilor cu genotipul AC au fost diagnosticate cu hipertensiune arterială indusă de sarcină, diferențele înregistrate au fost, însă, fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 8,185$; $p > 0,05$). Diabetul zaharat tip II în sarcină, de asemenea, s-a consemnat fără veridicitate statistică în funcție de genotipurile genei cercetate ($\chi^2 = 3,439$; $p > 0,05$). Nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice ($\chi^2 = 2,606$; $p > 0,05$) nici în funcție de prezența fumatului pasiv în sarcină, deși mai mulți copii cu genotipurile AC (20,90%) și CC (14,29%) vs AA (5,54%) au fost expuși acestui factor nociv. Frecvența variantelor polimorfe ale genei cercetate în funcție de termenul de gestație ($\chi^2 = 2,977$; $p > 0,05$) și masa copilului la naștere ($\chi^2 = 3,026$; $p > 0,05$), de asemenea, nu au avut veridicitate statistică semnificativă. Nu s-au obținut diferențe semnificativ statistice intergenotipice nici în funcție de timpul diversificării alimentației ($\chi^2 = 2,136$; $p > 0,05$) și durata alimentației naturale ($\chi^2 = 6,924$; $p > 0,05$), deși, mai puțini copii cu genotipuri CC (20,00%) și AC (35,82%) vs AA (50,00%) s-au alimentat natural > 6 luni. Totodată, s-a constatat că purtătorii genotipului CC mai frecvent sunt supuși stresului cronic (51,43%) față de purtătorii genotipurilor AC

Tabelul 4

Relația dintre polimorfismul ECA a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
IMA	nimeni	36	87,80	12	80,00	55	85,94	7,759	> 0,05
	generația I	1	2,44	1	6,67	3	4,69		
	generația II	4	9,76	1	6,67	6	9,38		
	generația I+II	-	-	1	6,67	-	-		
HTA	nimeni	13	31,71	9	60,00	31	48,44	8,766	> 0,05
	generația I	9	21,95	3	20,00	15	23,44		
	generația II	9	21,95	2	13,33	13	20,31		
	generația I+II	10	24,39	1	6,67	5	7,81		
AVC	nimeni	35	85,37	15	100,00	60	93,75	3,978	> 0,05
	generația I	1	2,44	-	-	1	1,56		
	generația II	5	12,20	-	-	3	4,69		
DZ tip II	nimeni	17	41,46	9	60,00	37	57,81	8,113	> 0,05
	generația I	9	21,95	1	6,67	6	9,38		
	generația II	12	29,27	5	33,33	20	31,25		
	generația I+II	3	7,32	-	-	1	1,56		
Obezitate	nimeni	15	36,59	3	20,00	23	35,94	4,473	> 0,05
	generația I	19	46,34	7	46,67	24	37,50		
	generația II	3	7,32	3	20,00	12	18,75		
	generația I+II	4	9,76	2	13,33	5	7,81		
Polimorfismul ECA mama	DD	22	53,66	-	-	4	6,25	78,903	<0,001
	II	-	-	13	86,67	12	18,75		
	ID	19	46,34	2	13,33	48	75,00		
Polimorfismul ECA tata	DD	9	21,95	1	6,67	14	21,87	24,113	<0,001
	II	-	-	8	53,33	11	17,19		
	ID	32	78,05	6	40,00	39	60,94		

Tabelul 5

Relația dintre portajul polimorfismului AGTR-1 a copilului cu alți factori de risc

Variabile		AA		CC		AC		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
HTA în sarcină	nu	14	77,78	21	60,00	56	83,58	8,185	> 0,05
	până la sarcină	4	22,22	11	31,43	8	11,94		
	indusă de sarcină	-	-	3	8,57	3	4,48		
DZ tip II în sarcină	nu	16	88,89	28	80,00	54	80,60	3,439	> 0,05
	până la sarcină	2	11,11	2	5,71	7	10,45		
	indus de sarcină	-	-	5	14,29	6	8,96		
Fumat pasiv în sarcină	nu	17	94,44	30	85,71	53	79,10	2,606	> 0,05
	da	1	5,56	5	14,29	14	20,90		
Termenul nașterii	28-37 săptămâni	3	16,67	9	25,71	9	13,43	2,977	> 0,05
	38-40 săptămâni	12	66,67	23	65,71	50	74,63		
	40 săptămâni >	3	16,67	3	8,57	8	11,94		
Masa la naștere (gr.)	2000-2500	2	11,11	8	22,86	11	16,42	3,026	> 0,05
	2500-3000	7	38,89	16	45,71	28	41,79		
	3000-3500	5	27,78	7	20,00	17	25,37		
	3500-4000	2	11,11	3	8,57	6	8,96		
	4000-4500	2	11,11	1	2,86	5	7,46		
Alimentația naturală I an de viață	nu	2	11,11	6	17,14	10	14,93	6,924	> 0,05
	< 3 luni	-	-	5	14,29	8	11,94		
	3-6 luni	7	38,89	17	48,57	25	37,31		
	> 6 luni	9	50,00	7	20,00	24	35,82		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	8	44,44	18	51,43	35	52,24	2,136	> 0,05
	5-6 luni	5	27,78	11	31,43	23	34,33		
	> 6 luni	5	27,78	6	17,14	9	13,43		
Stres cronic	nu	11	61,11	17	48,57	41	61,19	1,612	> 0,05
	da	7	38,89	18	51,43	26	38,81		
Tabagism activ	nu	13	72,22	25	71,43	57	85,07	3,215	> 0,05
	da	5	27,78	10	28,57	10	14,93		
Tabagism pasiv	nu	14	77,78	19	54,29	46	68,66	3,454	> 0,05
	da	4	22,22	16	45,71	21	31,34		
Băuturi energizante	nu	16	88,89	31	88,57	62	92,54	0,530	> 0,05
	da	2	11,11	4	11,43	5	7,46		
Alt tip de alcool	nu	17	94,44	31	88,57	60	89,55	0,489	> 0,05
	da	1	5,56	4	11,43	7	10,45		
Consum de sare	puțin sărat	2	11,11	2	5,71	9	13,43	6,373	< 0,05
	moderat sărat	14	77,78	21	60,00	47	70,15		
	sărat	2	11,11	12	34,29	11	16,42		
Consum de grăsimi	vegetale	16	88,89	22	62,86	56	83,58	7,208	< 0,05
	animale	2	11,11	13	37,14	11	16,42		

(38,81%) și AA (38,89%), tabagismului pasiv (CC-45,71% vs AC-31,34%, AA-22,22%), însă fără veridicitate statistică intergenotipică ($\chi^2 = 3,454$; $p > 0,05$). Purtătorii genotipului CC mai frecvent, semnificativ statistic ($\chi^2 = 6,373$; $p < 0,05$) sunt consumatori ai produselor mai sărate (34,29%) față de purtătorii genotipurilor AC (16,42%) și AA (11,11%), precum și a grăsimilor animale (CC-37,14% vs AC-16,42%, AA-11,11%) ($\chi^2 = 7,208$; $p < 0,05$) (tab. 5).

În ceea ce privește relația dintre polimorfismul genei AGTR cu anamneza heredo-familială agravată prin hipertensiune arterială ($\chi^2 = 14,661$; $p < 0,05$), accident vascular cerebral ($\chi^2 = 9,699$; $p < 0,05$) și diabet zaharat tip II ($\chi^2 = 4,137$; $p < 0,05$) s-a constatat o frecvență mai înaltă, semnificativ

statistică, a anamnezei agravate prin aceste patologii la copiii cu genotipul CC. Estimând relația dintre polimorfismul genei AGTR1 a copilului cu polimorfismul acestei gene la părinți, am înregistrat la copiii cu genotipul AA următorul polimorfism la mamă – genotipul AA 88,89% și genotipul AC 11,11%. La copiii cu genotipul AC mamele au avut genotipul AC în 76,12%, AA-16,42%, CC-7,46%. Iar la copiii cu genotipul CC, mamele au avut genotipul AC-60,00% și CC-40,00%. Diferențele intergenotipice au avut veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 62,102$; $p < 0,001$). La copiii cu genotipul AA – tații au înregistrat genotipul AC în 83,33% și AA-16,67%. La copiii cu genotipul CC tații au prezentat genotipul AC în 74,29% și genotipul CC în 25,71%. Iar la copiii cu genotipul AC tații au

Tabelul 6

Relația dintre polimorfismul AGTR1 a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		AA		CC		AC		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
IMA	nimeni	14	77,78	30	85,71	59	88,06	8,748	> 0,05
	generația I	2	11,11	1	2,86	2	2,99		
	generația II	1	5,56	4	11,43	6	8,96		
	generația I+II	1	5,56	-	-	-	-		
HTA	nimeni	8	44,44	9	25,71	36	53,73	14,661	< 0,05
	generația I	6	33,33	7	20,00	14	20,90		
	generația II	3	16,67	9	25,71	12	17,91		
	generația I+II	1	5,56	10	28,57	5	7,46		
AVC	nimeni	18	100,00	28	80,00	64	95,52	9,699	< 0,05
	generația I	-	-	1	2,86	1	1,49		
	generația II	-	-	6	17,14	2	2,99		
DZ tip II	nimeni	10	55,56	17	48,57	36	53,73	4,137	< 0,05
	generația I	1	5,56	7	20,00	8	11,94		
	generația II	7	38,89	9	25,71	21	31,34		
	generația I+II	-	-	2	5,71	2	2,99		
Obezitate	nimeni	6	33,33	13	37,14	22	32,84	4,168	> 0,05
	generația I	8	44,44	17	48,57	25	37,31		
	generația II	3	16,67	2	5,71	13	19,40		
	generația I+II	1	5,56	3	8,57	7	10,45		
Polimorfismul AGTR-1 mama	AA	16	88,89	-	-	15	22,39	62,102	< 0,001
	CC	-	-	14	40,00	6	8,96		
	AC	2	11,11	21	60,00	46	68,66		
Polimorfismul AGTR-1 tata	AA	3	16,67	-	-	11	16,42	14,933	< 0,01
	CC	-	-	9	25,71	5	7,46		
	AC	15	83,33	26	74,29	51	76,12		

înregistrat următoarea frecvență a genotipurilor: AC-76,12%, AA-16,42% și CC-7,46%. Diferențele intergenotipice au fost concludente statistic ($\chi^2 = 14,933$; $p < 0,01$) (tab. 6).

Relațiile dintre polimorfismul genelor ECA și AGTR 1 cu componentele sindromului metabolic

Relația dintre polimorfismul ECA cu indicii obezității (IMC, CA) și valorile tensionale

Copiii hipertensivi cu genotipul DD s-au deosebit, semnificativ statistic, printr-un IMC mai mare ($33,28 \pm 1,129$) față de copiii normotensivi ($28,93 \pm 0,856$) purtători ai aceluiași genotip, precum și față de copiii cu genotipuri ID și II ($p < 0,001$). Valorile medii ale CA s-au constatat, de asemenea, preponderent, mai înalte la copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($102,84 \pm 2,43$ cm) vs genotipurile ID ($87,69 \pm 1,71$ cm) și II ($85,50 \pm 2,062$ cm). O tendință similară s-a constatat și la copiii normotensivi (DD- $94,00 \pm 5,099$ cm vs ID- $89,13 \pm 1,718$ cm și II- $85,64 \pm 3,025$ cm). Aceste diferențe au avut veridicitate statistică semnificativă în funcție de genotipurile cercetate ($F = 24,60$; $p < 0,001$) cât și în funcție de loturile studiate ($F = 24,60$; $p < 0,001$). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au avut genotipul DD s-au remarcat printr-un grad mai avansat de obezitate (IMC- $34,61 \pm 2,19$), inclusiv obezitate abdominală (CA- $104,93 \pm 3,99$ cm).

Copiii normotensivi, mamele cărora au avut genotipul DD, au prezentat o CA mai mare ($92,36 \pm 3,621$ cm) față de copiii normotensivi, mamele cărora au avut genotipurile II și ID. Diferențele constatate au fost cu veridicitate statistică semnificativă intergenotipică ($p < 0,001$) și în funcție de loturile cercetate ($p < 0,001$). La analiza relației dintre polimorfismul genei de interes la tată cu gradul și tipul obezității la copii, am constatat că copiii hipertensivi, tații cărora au fost homo- sau heterozigoți după alela D, au avut IMC (DD- $31,36 \pm 1,557$; ID- $30,80 \pm 0,870$) și CA (DD- $97,07 \pm 3,121$ cm; ID- $95,71 \pm 2,298$ cm) mai mare față de copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipul II (IMC- $27,43 \pm 0,698$, CA- $89,00 \pm 3,531$ cm), precum și față de copiii normotensivi, tații cărora au avut genotipuri similare. Aceste diferențe intergenotipice ($p < 0,001$) și în funcție de loturile studiate au fost cu veridicitate statistică semnificativă ($p < 0,001$) (tab. 7).

Relația dintre polimorfismul ECA cu dereglări ale metabolismului lipidic

Copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($n = 32$) s-au remarcat prin cele mai înalte valori medii ale colesterolului total ($5,30 \pm 0,140$ mmol/l), LDL-C ($2,99 \pm 0,129$ mmol/l), trigliceride ($1,97 \pm 1,320$ mmol/l) și cele mai mici valori ale HDL-C ($1,19 \pm 0,052$ mmol/l) față de copiii normotensivi și

Tabelul 7

Relația dintre portajul polimorfismului genei ECA I/D a copilului și părinților cu indicii obezității (IMC, CA) în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	33,28	1,129	9	28,93	0,856	-	-	-	*510,88	< 0,001*
	II	4	27,93	0,370	11	28,61	0,996	31	21,19	0,143	**332,48	< 0,001**
	ID	26	27,72	0,373	38	28,38	0,308	19	21,02	0,207		
mama	DD	15	34,61	2,19	11	28,55	0,759	1	21,51	-	*182,52	< 0,001*
	II	9	28,18	0,248	16	28,80	0,714	31	21,14	0,157	**65,76	< 0,001**
	ID	38	29,59	0,589	31	28,34	0,344	18	21,08	0,189		
tata	DD	14	31,36	1,557	10	28,13	0,748	-	-	-	*142,93	< 0,001*
	II	6	27,43	0,698	13	29,17	0,824	27	21,12	0,150	**33,60	< 0,001**
	ID	42	30,80	0,870	35	28,37	0,335	23	21,13	0,190		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	DD	32	102,84	2,43	9	94,00	5,099	-	-	-	*118,58	< 0,001*
	II	4	85,50	2,062	11	85,64	3,025	31	75,26	0,711	**112,80	< 0,001**
	ID	26	87,69	1,71	38	89,13	1,718	19	74,26	0,970		
mama	DD	15	104,93	3,99	11	92,36	3,621	1	78,00	-	*75,15	< 0,001*
	II	9	88,00	2,677	16	86,56	2,620	31	74,45	0,788	**41,28	< 0,001**
	ID	38	93,34	2,006	31	89,48	2,090	18	75,44	0,817		
tata	DD	14	97,07	3,121	10	87,50	3,640	-	-	-	*57,87	< 0,001*
	II	6	89,00	3,531	13	90,85	2,592	27	74,93	0,795	**12,81	< 0,001**
	ID	42	95,71	2,298	35	89,37	2,064	23	74,83	0,843		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{ECA I/D}, P_{ECA I/D}

lotul martor ($p < 0,001$). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au avut genotipul DD, s-au deosebit semnificativ statistic ($p < 0,001$) față de copiii normotensivi și lotul martor prin valori medii mai înalte ale colesterolului total ($5,18 \pm 0,172$ mmol/l), LDL-C ($2,93 \pm 0,183$ mmol/l), trigliceride ($1,83 \pm 0,208$ mmol/l) și diminuate ale HDL-C ($1,19 \pm 0,065$ mmol/l). Diferențe semnificativ statistice s-au constatat și între portajul polimorfismului ECA la tată cu parametrii metabolismului lipidic la copii în funcție de loturile studiate ($p < 0,001$). Astfel că, copiii hipertensivi tații cărora au fost homoziogoți după alele D au prezentat cele mai înalte valori ale colesterolului total ($5,67 \pm 0,203$ mmol/l), LDL-C ($3,28 \pm 0,214$ mmol/l), TG ($1,89 \pm 0,182$ mmol/l) și diminuate ale HDL-C ($1,27 \pm 0,074$ mmol/l) față de copiii normotensivi și lotul martor tații cărora au avut genotip similar, precum și față de portajul genotipurilor II și ID. Copiii normotensivi tații cărora au fost homoziogoți după alela I, s-au remarcat prin niveluri mai înalte ale colesterolului total ($5,03 \pm 0,258$ mmol/l), LDL-C ($2,82 \pm 0,293$ mmol/l), față de copiii lotului martor (tab. 8).

Relația dintre polimorfismul ECA cu hiperinsulinemia/insulinorezistența

Cele mai înalte valori ale insulinei serice și ale indicelui homeostatic-HOMA IR au fost înregistrate la copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($30,62 \pm 2,92$ μ U/ml; $6,57 \pm 0,74$) vs genotipurile ID ($21,65 \pm 2,389$ μ U/ml; $4,49 \pm 0,494$) și II ($14,25 \pm 2,75$ μ U/ml; $3,41 \pm 0,715$). La copiii normotensivi cele mai înalte valori ale insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au consemnat la purtătorii genotipului II ($20,05 \pm 3,258$ μ U/ml; $4,17 \pm 0,768$) față de purtătorii genotipurilor ID ($16,68 \pm 1,364$ μ U/ml) și DD ($15,38 \pm 2,95$ μ U/ml). La lotul martor s-au înregistrat cele mai mici niveluri ale insulinei serice (II- $10,58 \pm 0,676$ μ U/ml; ID- $10,47 \pm 1,131$ μ U/ml), precum și cele mai mici valori ale indicelui HOMA IR (II- $1,81 \pm 0,118$; ID- $1,87 \pm 0,212$). Astfel, obținându-se diferențe semnificativ statistice atât intergenotipice cât și în funcție de lot, atât pentru insulina serică (F_{lot}-36,97, p_{lot} < 0,001; F_{ECA I/D}-26,39, P_{ECA I/D} < 0,001) cât și pentru HOMA IR (F_{lot}-36,53, p_{lot} < 0,001; F_{ECA I/D}-24,60, P_{ECA I/D} < 0,001). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au fost heterozigote, după alela D au prezentat cele mai

Tabelul 8

Relația dintre portajul polimorfismelor genei ECA la copil și părinți cu parametrii metabolismului lipidic în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	DD	32	5,30	0,140	9	4,78	0,301	-	-	-	10,62	< 0,001
	II	4	4,71	0,388	11	5,10	0,247	31	4,44	0,058		
	ID	26	4,89	0,125	38	4,87	0,126	19	4,55	0,084		
mama	DD	15	5,18	0,172	11	4,78	0,278	1	4,20	-	11,64	< 0,001
	II	9	5,09	0,234	16	5,05	0,205	31	4,43	0,059		
	ID	38	5,05	0,131	31	4,86	0,135	18	4,58	0,083		
tata	DD	14	5,67	0,203	10	4,86	0,264	-	-	-	12,66	< 0,001
	II	6	4,67	0,268	13	5,03	0,258	27	4,45	0,061		
	ID	42	4,95	0,103	35	4,86	0,127	23	4,52	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	1,19	0,052	9	1,39	0,103	-	-	-	76,58	< 0,001
	II	4	1,27	0,197	11	1,34	0,099	31	1,83	0,023		
	ID	26	1,35	0,054	38	1,43	0,044	19	1,81	0,040		
mama	DD	15	1,19	0,065	11	1,41	0,105	1	1,73	-	84,43	< 0,001
	II	9	1,34	0,090	16	1,38	0,078	31	1,83	0,023		
	ID	38	1,28	0,052	31	1,42	0,046	18	1,82	0,041		
tata	DD	14	1,27	0,074	10	1,37	0,057	-	-	-	83,14	< 0,001
	II	6	1,36	0,160	13	1,37	0,095	27	1,84	0,024		
	ID	42	1,25	0,046	35	1,43	0,050	23	1,81	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	2,99	0,129	9	2,25	0,335	-	-	-	27,54	< 0,001
	II	4	2,50	0,350	11	2,84	0,247	31	1,70	0,042		
	ID	26	2,57	0,122	38	2,42	0,147	19	1,78	0,091		
mama	DD	15	2,93	0,183	11	2,22	0,271	1	1,46	-	33,77	< 0,001
	II	9	2,77	0,203	16	2,63	0,213	31	1,70	0,041		
	ID	38	2,73	0,119	31	2,49	0,170	18	1,79	0,097		
tata	DD	14	3,28	0,214	10	2,46	0,316	-	-	-	36,83	< 0,001
	II	6	2,47	0,310	13	2,82	0,293	27	1,67	0,036		
	ID	42	2,66	0,092	35	2,35	0,138	23	1,80	0,083		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	DD	32	1,97	1,320	9	1,66	0,303	-	-	-	25,58	< 0,001
	II	4	1,92	0,220	11	1,75	0,203	31	1,01	0,050		
	ID	26	1,43	0,097	38	1,51	0,094	19	0,91	0,062		
mama	DD	15	1,83	0,208	11	1,68	0,250	1	1,10	-	27,05	< 0,001
	II	9	1,75	0,154	16	1,72	0,130	31	1,02	0,051		
	ID	38	1,70	0,111	31	1,47	0,115	18	0,89	0,061		
tata	DD	14	1,89	0,182	10	1,66	0,195	-	-	-	28,91	< 0,001
	II	6	1,56	0,167	13	1,41	0,183	27	0,99	0,055		
	ID	42	1,71	0,110	35	1,62	0,112	23	0,96	0,057		

Tabelul 9

Relația dintre polimorfismul ECA I/D al copilului și părinților cu nivelul insulinei serice și HOMA IR a copilului

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	P
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)				
copil	DD	32	30,62	2,92	9	15,38	2,95	-	-	-	*36,97 26,39	< 0,001* < 0,001**
	II	4	14,25	2,75	11	20,05	3,258	31	10,58	0,676		
	ID	26	21,65	2,389	38	16,68	1,363	19	10,47	1,131		
mama	DD	15	32,09	5,230	11	15,68	2,348	1	8,00	-	*32,28 **12,58	< 0,001* < 0,001**
	II	9	17,21	1,696	16	17,65	2,349	31	10,03	0,676		
	ID	38	25,35	2,195	31	17,35	1,666	18	11,55	1,151		
tata	DD	14	26,74	3,375	10	14,21	2,642	-	-	-	*29,86 **5,44	< 0,001* < 0,01**
	II	6	16,72	3,090	13	21,20	2,491	27	10,15	0,662		
	ID	42	26,79	2,537	35	16,43	1,486	23	11,00	1,040		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	DD	32	6,57	0,74	9	3,16	0,595	-	-	-	*36,53 **24,60	< 0,001* < 0,001**
	II	4	3,41	0,715	11	4,17	0,768	31	1,81	0,118		
	ID	26	4,49	0,494	38	3,66	0,355	19	1,87	0,212		
mama	DD	15	6,97	1,310	11	3,34	0,579	1	1,35	-	*32,09 **11,57	< 0,001* < 0,001**
	II	9	3,90	0,386	16	3,89	0,549	31	1,71	0,117		
	ID	38	5,29	0,508	31	3,69	0,416	18	2,06	0,215		
tata	DD	14	5,75	0,795	10	3,38	0,731	-	-	-	*30,46 **6,81	< 0,001* < 0,01**
	II	6	3,64	0,901	13	4,34	0,647	27	1,73	0,113		
	ID	42	5,67	0,605	35	3,52	0,357	23	1,95	0,193		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{ECA I/D}, P_{ECA I/D}

înalte valori ale insulinei serice (DD-32,09 ± 5,230 μU/ml; ID-25,35 ± 2,195 μU/ml vs II) și indicelui HOMA IR (DD-6,97 ± 1,310, ID-5,29 ± 0,508) față de copiii mamele cărora au avut genotipul II (insulină-17,21 μU/ml ± 1,696; HOMA IR-3,90 ± 0,386) și față de valorile obținute la copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au avut veridicitate statistică semnificativă (p < 0,001). La analiza valorilor insulinei serice și HOMA IR în funcție de polimorfismul ECA, la tată am constatat următoarele valori mai înalte la copiii hipertensivi față de copiii normotensivi și lotul martor, tații cărora au fost purtători ai genotipurilor DD și ID vs II. Aceste diferențe intergenotipice și în funcție de loturile cercetate au avut semnificație statistică semnificativă (p < 0,001) (tab. 9).

Relația dintre polimorfismul AGTR-1 cu indicii obezității și valorile tensionale

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, s-au deosebit semnificativ statistic (p < 0,001) față de copiii normotensivi și lotul martor printr-un grad mai avansat de obezitate (IMC-32,52 ± 1,179; CA-101,11 ± 2,615 cm). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo- sau heterozigote după alela C, au avut cel mai mare IMC (CC-33,46 ± 2,449; AC-30,37 ± 0,746) și CA (CC-103,00 ± 4,832 cm; AC-95,38 ± 2,009 cm) față de copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au fost cu veridicitate statistică atât

intergenotipică cât și în funcție de loturile cercetate. Aceiași tendință s-a constatat și în funcție de polimorfismul AGTR1 la tată – copiii hipertensivi tații cărora au fost purtători ai genotipului CC și AC au avut un IMC (CC-30,68 ± 1,094; AC-30,85 ± 0,892) și CA (CC-30,68 ± 1,094 cm; AC-30,85 ± 0,892 cm) mai mare. Aceste diferențe au fost cu semnificație statistică semnificativă (p < 0,001) (tab. 10).

Polimorfismul AGTR-1 și dereglările metabolismului lipidic

S-au consemnat valori semnificativ statistice (p < 0,001) mai mari ale colesterolului total (5,34 ± 0,156 mmol/l), LDL-C (2,99 ± 0,151 mmol/l) și trigliceride (1,90 ± 0,138 mmol/l) la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, față de copiii normotensivi și lotul martor, purtători ai aceluiași genotip. Totodată, copiii hipertensivi au prezentat niveluri serice mai mici ale HDL-C (AA-1,24 ± 0,148 mmol/l; CC-1,24 ± 0,064 mmol/l; AC-1,29 ± 0,047 mmol/l) față de copiii normotensivi (AA-1,39 ± 0,089 mmol/l; CC-1,46 ± 0,117 mmol/l; AC-1,40 ± 0,045 mmol/l) și lotul martor (AA-1,83 ± 0,023 mmol/l; AC-1,81 ± 0,040 mmol/l).

Analizând relația dintre portajul polimorfismelor genei AGTR1 la mame cu parametrii metabolismului lipidic la copii, în funcție de loturile studiate, am constatat cele mai înalte niveluri ale colesterolului seric la copiii hipertensivi

Tabelul 10

Relația dintre portajul polimorfismelor AGTR 1 a copilului și părinților cu indicii obezității în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n=50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	27,48	0,386	12	28,66	0,900	31	21,13	0,157	*245,97	< 0,001*
	CC	28	32,52	1,179	7	28,07	0,816	-	-	-	**117,30	< 0,001**
	AC	28	29,35	0,868	39	28,54	0,330	19	21,12	0,181		
mama	AA	10	28,09	0,262	21	28,51	0,562	31	21,14	0,157	*154,14	< 0,001*
	CC	12	33,46	2,449	8	28,09	0,924	-	-	-	**42,71	< 0,001**
	AC	40	30,37	0,746	29	28,62	0,378	19	21,10	0,181		
tata	AA	5	28,21	0,983	9	29,78	1,101	27	21,06	0,165	*143,57	< 0,001*
	CC	11	30,68	1,094	3	27,95	1,199	-	-	-	**34,12	< 0,001**
	AC	46	30,85	0,892	46	28,29	0,298	23	21,20	0,170		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	AA	6	86,00	2,251	12	84,25	3,015	31	74,77	0,766	*88,62	< 0,001*
	CC	28	101,11	2,615	7	90,29	5,584	-	-	-	**63,45	< 0,001**
	AC	28	91,64	2,404	39	90,56	1,741	19	75,05	0,867		
mama	AA	10	86,20	2,598	21	84,91	2,298	31	74,45	0,788	*74,83	< 0,001*
	CC	12	103,00	4,832	8	91,88	3,815	-	-	-	**40,75	< 0,001**
	AC	40	95,38	2,009	29	91,62	2,143	19	75,58	0,785		
tata	AA	5	89,80	4,363	9	93,67	3,270	27	74,59	0,876	*58,52	< 0,001*
	CC	11	97,64	3,358	3	84,67	7,667	-	-	-	**13,89	< 0,001**
	AC	46	95,44	2,164	46	88,65	1,702	23	75,22	0,717		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

mamele cărora au avut genotipurile CC ($5,30 \pm 0,099$ mmol/l) și AC ($5,06 \pm 0,134$ mmol/l) față de valorile înregistrate la copiii normotensivi și lotul martor, mamele cărora au fost purtătoare de genotipuri similare. La copiii hipertensivi, în funcție de polimorfismul AGTR 1 al mamelor s-au înregistrat următoarele niveluri ale LDL-C (AA $2,64 \pm 0,247$ mmol/l, CC $2,97 \pm 0,218$ mmol/l, AC $2,76 \pm 0,108$ mmol/l), trigliceridelor serice (AA $1,73 \pm 0,140$ mmol/l; CC $1,71 \pm 0,230$ mmol/l; AC $1,75 \pm 0,112$ mmol/l) și HDL-C (AA $1,29 \pm 0,086$ mmol/l; CC $1,29 \pm 0,095$ mmol/l și AC $1,25 \pm 0,048$ mmol/l) față de copiii normotensivi și lotul martor, mamele cărora au avut genotipuri similare. Cele mai înalte valori ale colesterolului total au prezentat copiii hipertensivi, tații cărora au fost purtători ai genotipurilor CC ($5,60 \pm 0,241$ mmol/l) și AC ($5,00 \pm 0,105$ mmol/l). La copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul CC, s-au înregistrat cele mai înalte valori ale LDL-C ($3,26 \pm 0,234$ mmol/l). Cele mai elevate valori ale trigliceridelor serice s-au constatat la copiii hipertensivi față de copiii normotensivi tații cărora au fost purtători ai genotipurilor AA ($2,02 \pm 0,317$ mmol/l) și CC ($1,94 \pm 0,201$ mmol/l). Totodată, la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipul AA s-au constatat cele mai mici niveluri ale HDL-C ($1,13 \pm 0,101$ mmol/l) (tab. 11).

Polimorfismul AGTR-1 hiperinsulinemia/insulinorezistența

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC ($28,69 \pm 3,230$ μU/ml) și AC ($25,02 \pm 2,608$ μU/ml), au prezentat cele mai înalte valori ale insulinei serice față de copiii purtători ai genotipului AA ($15,98 \pm 2,061$ μU/ml), precum și față de copiii normotensivi (AA- $19,24 \pm 3,139$ μU/ml; CC- $14,93 \pm 3,030$ μU/ml; AC- $16,85 \pm 1,366$ μU/ml) și lotul martor (AA- $10,23 \pm 0,675$ μU/ml; AC- $11,05 \pm 1,124$ μU/ml). Diferențele intergenotipice (F = 17,21; p < 0,001) și între loturi au fost cu veridicitate statistică semnificativă (F = 33,85; p < 0,001). Indicele HOMA IR, de asemenea, a înregistrat cele mai înalte valori la copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC ($5,97 \pm 0,787$) și AC ($5,41 \pm 0,620$) vs AA- $3,70 \pm 0,490$, precum și față de copiii normotensivi (AA- $4,06 \pm 0,751$; CC- $3,16 \pm 0,664$; AC- $3,65 \pm 0,3444$) și lotul martor (AA- $1,75 \pm 0,116$; AC- $1,97 \pm 0,212$). Aceste diferențe au fost cu semnificație statistică semnificativă atât intergenotipică (F = 14,82; p < 0,001) cât și în funcție de loturile cercetate (F = 33,19; p < 0,001). De asemenea, copiii hipertensivi mamele cărora au deținut genotipurile CC și AC au prezentat cel mai înalt nivel al insulinei serice (CC- $32,45 \pm 6,545$ μU/ml; AC- $26,04 \pm 2,080$ μU/ml) față de copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au

Tabelul 11

Relația dintre portajul polimorfismelor genei AGTR1 A/C la copil și părinți cu parametrii metabolismului lipidic în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	AA	6	4,61	0,255	12	4,98	0,236	31	4,44	0,058	11,01	< 0,001
	CC	28	5,34	0,156	7	4,67	0,383	-	-	-		
	AC	28	4,94	0,116	39	4,91	0,122	19	4,55	0,084		
mama	AA	10	4,94	0,217	21	4,98	0,184	31	4,43	0,059	11,80	< 0,001
	CC	12	5,30	0,099	8	4,78	0,253	-	-	-		
	AC	40	5,06	0,134	29	4,87	0,149	19	4,56	0,081		
tata	AA	5	4,77	0,269	9	4,90	0,309	27	4,47	0,062	12,66	< 0,001
	CC	11	5,60	0,241	3	4,93	0,433	-	-	-		
	AC	46	5,00	0,105	46	4,90	0,117	23	4,49	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	1,24	0,148	12	1,39	0,089	31	1,83	0,023	58,93	< 0,001
	CC	28	1,24	0,064	7	1,46	0,117	-	-	-		
	AC	28	1,29	0,047	39	1,40	0,045	19	1,81	0,040		
mama	AA	10	1,29	0,086	21	1,42	0,067	31	1,83	0,023	79,47	< 0,001
	CC	12	1,29	0,095	8	1,51	0,127	-	-	-		
	AC	40	1,25	0,048	29	1,36	0,046	19	1,8	0,039		
tata	AA	5	1,13	0,101	9	1,29	0,083	27	1,85	0,024	78,69	< 0,001
	CC	11	1,36	0,092	3	1,26	0,010	-	-	-		
	AC	46	1,25	0,045	46	1,44	0,044	23	1,80	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	2,29	0,328	12	2,49	0,269	31	1,70	0,042	28,20	< 0,001
	CC	28	2,99	0,151	7	1,97	0,362	-	-	-		
	AC	28	2,68	0,097	39	2,56	0,142	19	1,79	0,091		
mama	AA	10	2,64	0,247	21	2,52	0,209	31	1,70	0,041	34,23	< 0,001
	CC	12	2,97	0,218	8	2,15	0,344	-	-	-		
	AC	40	2,76	0,108	29	2,53	0,161	19	1,77	0,093		
tata	AA	5	2,85	0,291	9	2,79	0,349	27	1,67	0,035	37,65	< 0,001
	CC	11	3,26	0,234	3	2,82	0,217	-	-	-		
	AC	46	2,66	0,097	46	2,39	0,133	23	1,80	0,084		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	AA	6	1,69	0,228	12	1,76	0,185	31	1,01	0,050	19,74	< 0,001
	CC	28	1,90	0,138	7	1,50	0,313	-	-	-		
	AC	28	1,58	0,119	39	1,53	0,100	19	0,91	0,062		
mama	AA	10	1,73	0,140	21	1,60	0,110	31	1,02	0,051	26,43	< 0,001
	CC	12	1,71	0,230	8	1,45	0,199	-	-	-		
	AC	40	1,75	0,112	29	1,59	0,143	19	0,90	0,059		
tata	AA	5	2,02	0,317	9	1,41	0,270	27	0,97	0,056	28,19	< 0,001
	CC	11	1,94	0,201	3	1,47	0,117	-	-	-		
	AC	46	1,66	0,100	46	1,62	0,094	23	0,98	0,055		

Tabelul 12

Relația dintre polimorfismul AGTR 1 al copilului și părinților cu nivelul insulinei serice și HOMA IR a copilului

AGTR 1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n = 50)			F	P
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)				
copil	AA	6	15,98	2,061	12	19,24	3,139	31	10,23	0,675	*33,85	< 0,001*
	CC	28	28,69	3,230	7	14,93	3,030	-	-	-	**17,21	< 0,001**
	AC	28	25,02	2,608	39	16,85	1,366	19	11,05	1,124		
mama	AA	10	16,88	1,686	21	15,57	2,052	31	10,03	0,676	*33,83	< 0,001*
	CC	12	32,45	6,545	8	16,80	2,474	-	-	-	**17,16	< 0,001**
	AC	40	26,04	2,080	29	18,32	1,696	19	11,36	1,105		
tata	AA	5	21,01	3,767	9	20,80	3,055	27	10,04	0,685	*30,13	< 0,001*
	CC	11	26,41	3,978	3	12,93	3,563	-	-	-	**6,25	< 0,01**
	AC	46	26,18	2,391	46	16,67	1,320	23	11,13	1,013		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	AA	6	3,70	0,490	12	4,06	0,751	31	1,75	0,116	*33,19	< 0,001*
	CC	28	5,97	0,787	7	3,16	0,664	-	-	-	**14,82	< 0,001**
	AC	28	5,41	0,620	39	3,65	0,344	19	1,97	0,212		
mama	AA	10	3,82	0,382	21	3,36	0,487	31	1,71	0,117	*33,44	< 0,001*
	CC	12	7,07	1,621	8	3,61	0,680	-	-	-	**15,55	< 0,001**
	AC	40	5,44	0,489	29	3,93	0,419	19	2,02	0,207		
tata	AA	5	4,67	1,097	9	4,38	0,786	27	1,71	0,115	*30,39	< 0,001*
	CC	11	5,49	0,874	3	3,17	1,224	-	-	-	**6,60	< 0,01**
	AC	46	5,58	0,573	46	3,57	0,321	23	1,97	0,190		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

fost semnificativ statistice atât în funcție de genotipurile cercetate ($F = 17,17$; $p < 0,001$) cât și în funcție de lot ($F = 33,83$; $p < 0,001$). Totodată, copiii hipertensivi mamele cărora au avut genotipul CC, au înregistrat cel mai înalt nivel al HOMA IR ($7,07 \pm 1,621$) cu veridicitate statistică intergenotipică ($F = 15,55$; $p < 0,001$) și în funcție de lot ($F = 33,44$; $p < 0,001$). La analiza valorilor insulinei serice și HOMA IR în funcție de polimorfismul AGTR1, la tată am constatat următoarele cele mai înalte valori ale insulinei serice la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipurile CC ($26,41 \pm 3,978 \mu\text{U/ml}$) și AC ($26,18 \pm 2,391 \mu\text{U/ml}$), față de copiii normotensivi și lotul martor, tații cărora au deținut genotipuri similare. Aceste diferențe intergenotipice ($F = 6,25$; $p < 0,01$) și în funcție de loturile cercetate au avut semnificație statistică semnificativă ($F = 30,13$; $p < 0,001$). Indicele HOMA IR, de asemenea, s-a înregistrat (remarcat) majorat la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipurile CC ($5,49 \pm 0,874$) și AC ($5,58 \pm 0,573$), față de copiii normotensivi și lotul martor. Diferențele intergenotipice ($F = 6,60$; $p < 0,01$) și în funcție de loturile cercetate au fost cu semnificație statistică semnificativă ($F = 30,39$; $p < 0,001$) (tab. 12).

Discuții

Identificarea factorilor de risc, atât genetici cât și de mediu în perioada copilăriei, constituie unul din dezideratele cercetărilor în domeniu. Studiarea efectelor diferitelor variante alelice ale genelor implicate în modularea tensiunii arteriale, precum și elucidarea mecanismelor genetice, care intervin în realizarea hipertensiunii arteriale, ar permite o înțelegere corectă și completă a mecanismelor bolii, stabilirea unui „profil patogenetic individual” și identificarea unor noi ținte terapeutice. Însă, în pofida unor eforturi ample, perfect justificate, această problemă este greu de rezolvat. În cercetarea efectuată, care a inclus 120 de copii supraponderali/obezi, cu vârsta de 10-18 ani ($n = 62$ (51,67%) hipertensivi, $n = 58$ (48,33%) normotensivi) și 50 de copii (normotensivi normoponderali) și părinții naturali ai acestora, ne-am propus estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor SRA (ECA, AGTR1) la copiii hipertensivi cu exces de greutate și părinții acestora, precum și studiarea interacțiunii dintre polimorfismul genelor studiate cu componentele sindromului metabolic și alți factori de risc. Am constatat o tendință, semnificativ statistică, ($p < 0,001$) de acumulare a genotipurilor ECA DD-51,61% și ID-41,94% vs II-6,45%, precum și a genotipurilor AGTR 1 CC-45,16%

și AC-45,16% vs AA-9,68% la copiii hipertensivi și părinții acestora față de copiii normotensivi și lotul martor. Rezultate similare au obținut Wu și colab. într-un studiu, care a înrolat 105 copii hipertensivi și 105 normotensivi, înregistrând următoarele genotipuri în grupul copiilor hipertensivi: DD-30,5%, ID- 47,6% vs II-21,9%, față de lotul de control (ID-46,7%, II-39,1% vs DD-14,3%) [6]. Sudhir Chandra cu echipa sa, analizând polimorfismul genelor AGTR 1 A1166C la 250 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială și 250 de sănătoși, a constatat o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu hipertensiunea arterială esențială ($\chi^2 = 22,48$, $p = 0,0001$). Totodată, persoanele cu genotipul CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ($p = 0,0001$) de a dezvolta hipertensiune arterială esențială față de persoanele cu genotipurile AC și AA [5]. Într-o altă cercetare realizată de Camci cu echipa sa, care a inclus 376 de copii normotensivi (vârsta 7-17 ani), s-a înregistrat o frecvență a genotipului DD al ECA mai mari la copiii cu istoric familial pozitiv de hipertensiune arterială în I grad de rudenie (36,2%) și gradul II – 38,3% versus controlul (30,7%) ($p < 0,05$). Totodată, copiii cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială și genotipul DD, au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice semnificativ mai mari ($p < 0,05$) vizavi de copiii cu genotipul ID sau II [12]. Noi am obținut diferențe nesemnificativ statistice între polimorfismul genei ECA și anamneza heredo-familială agravată prin infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diabet zaharat tip II și obezitate ($p > 0,05$). Diferențe statistic semnificative au fost obținute între polimorfismul genei AGTR1 și anamneza heredo-familială agravată prin hipertensiune arterială ($\chi^2 = 14,661$; $p < 0,05$), accident vascular cerebral ($\chi^2 = 9,699$; $p < 0,05$) și diabet zaharat tip II ($\chi^2 = 4,137$; $p < 0,05$), ponderea mai înaltă a anamnezei agravate prin aceste patologii constatându-se la copiii cu genotipul CC al AGTR1.

Este de remarcat faptul că factorii genetici nu întotdeauna contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale. Influența genelor asupra valorilor tensionale este intensificată de factorii de mediu. Unii dintre aceștia sunt prezenți încă din timpul vieții intrauterine, alții apar în copilărie și evoluează, astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții, acționând sinergic ei amplifică riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale și complicațiilor cardiovasculare. În cercetarea efectuată, studiind rolul polimorfismului genetic al genelor ECA și AGTR 1 în corelație cu alți factori frecvent implicați în dezvoltarea hipertensiunii arteriale, noi am obținut o pondere mai mare, semnificativ statistică, a tabagismului pasiv la purtătorii genotipului DD al ECA. De asemenea, am consemnat o pondere mai mare, semnificativ statistică, a copiilor cu genotipurile DD al ECA și CC al AGTR1, care consumă produse mai sărate și mai multe grăsimi animaliere. De asemenea, la copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor DD ECA și CC al AGTR1, părinții cărora dețineau genotipuri similare, s-a constatat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, valori mai elevate ale tensiunii arteriale și dereglări metabolice mai pronunțate, față de copiii normotensivi și lotul martor. În concordanță cu rezultatele noastre, sunt datele unui studiu ($n = 250$ cu HTA, $n = 250$ sănătoși), care au înregistrat o variație intergenotipică,

semnificativ statistică, mai mare a tensiunii arteriale sistolice la purtătorii genotipului CC al AGTR 1 ($169,4 \pm 36,3$ mmHg), comparativ cu cea a genotipurilor AA ($143,5 \pm 28,1$ mmHg) și AC ($153,9 \pm 30,5$ mmHg) ($p = 0,0001$) [5]. Într-un alt studiu, care a inclus 152 de copii (vârsta 3-12 ani), s-a constatat la copiii cu exces de greutate, purtători ai halotipului D, valori ale tensiunii arteriale sistolice semnificativ statistic mai mari față de copiii normoponderali ($p < 0,05$) [13]. Însă, într-o altă cercetare la care au participat 199 de copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), prevalența hipertensiunii arteriale la subiecții obezi cu genotipurile ECA DD, II și ID a fost similară [11].

Etiologia hipertensiunii arteriale esențiale la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților. Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc intrauterini și/sau postnatați (valorile tensiunii arteriale la mamă în timpul sarcinii, vârsta de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere, durata alimentației naturale, greutatea corporală în primii ani de viață etc.). Pe parcursul ultimelor decenii, s-au conturat mai multe ipoteze privind corelația dintre greutatea la naștere și valorile tensiunii arteriale, acest subiect fiind ținta mai multor cercetări științifice. O meta-analiză recentă a 27 de studii ($n = 1342$ prematuri sau cu greutatea < 1500 g, $n = 1738$ născuți la termen) din 13 țări, a constatat la copiii foști prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere (< 1500 g) valori ale tensiunii arteriale sistolice mai mari ($2,5$ mm Hg [95% CI: $1,7-3,3$ mm Hg]) versus nou-născuții la termen. În 5 studii s-a constatat o diferență a tensiunii arteriale sistolice și mai mare ($3,8$ mm Hg (95% CI: $2,6-5,0$ mm Hg) [14]. Totodată, în timp ce unele studii au demonstrat că vârsta gestațională mică și greutatea redusă la naștere au crescut riscul hipertensiunii arteriale, obezității sau sindromului metabolic la vârsta adultă, alte studii au constatat că nou-născuții cu vârsta gestațională mare (greutatea la naștere mare) au un risc mai înalt de a dezvolta obezitate, hipertensiune arterială sau sindrom metabolic [15,16]. Aline și colab., în cercetarea efectuată, care a inclus 167 de copii (60 identificați cu greutate mică la naștere și 107 – cu greutate normală) a constatat activitatea enzimei ECA semnificativ crescută la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor cu greutate normală ($p < 0,001$). Copiii cu greutatea mică la naștere au avut o frecvență mai mare a alelei D și a genotipului DD față de copiii cu greutate normală ($p = 0,036$) [17]. Noi am constatat că 31,71% dintre copiii cu genotipul DD, 26,67% cu genotipul II și 6,25% cu genotipul ID s-au născut prematur (termen < 37 de săptămâni). Proveniți din sarcini suprapurtate (termen > 42 de săptămâni) au fost 15,63% dintre copiii cu genotipul ID față de 7,32% – genotipul DD și 6,67% – genotipul II ($p < 0,05$). Totodată, 29,27% dintre copiii cu genotip DD, 20,00% dintre copiii cu genotipul II și 9,38% dintre copiii cu genotip ID, s-au născut cu masa mică la naștere (< 2500 grame). Iar 2,44% dintre copiii cu genotip DD și 10,94% dintre copiii cu genotip ID s-au născut macrosomi (> 4000 grame). Diferențele, însă, au fost fără semnificație statistică semnificativă ($p > 0,05$). Frecvența variantelor polimorfe a genei AGTR1, în funcție de termenul de gestație și masa copilului la naștere, de asemenea, au fost fără veridicitate statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Alimentația din perioada postnatală precoce joacă, de asemenea, un rol important în apariția maladiilor cardiovasculare la maturitate. În cercetarea efectuată, ponderea copiilor alimentați natural > 6 luni a fost mai mică printre purtătorii genotipului DD al ECA (19,51%) și mai mare la deținătorii genotipului II (53,33%), însă aceste diferențe au fost fără veridicitate statistică ($p > 0,05$). Nu s-a obținut o semnificație statistică intergenotipică nici între polimorfismul AGTR 1 și durata alimentației naturale ($\chi^2 = 6,924$; $p > 0,05$), deși, mai puțini copii cu genotipuri CC (20,00%) vs AA (50,00%) s-au alimentat natural > 6 luni. În funcție de termenul diversificării alimentației, de asemenea, nu s-a înregistrat veridicitate statistică între deținătorii genelor de interes ($p > 0,05$).

Astfel, alimentația în I an de viață, vârsta gestațională mare sau mică, extremele de greutate la naștere sunt asociate cu rate crescute de riscuri cardiometabolice. Totodată, din cauza discrepanțelor între aceste rezultate, este dificil să se stabilească în mod clar impactul acestor factori asupra valorilor tensionale și excesului de greutate mai târziu în timpul vieții. Iar, interacțiunea dintre factorii genetici cu cei de mediu este una foarte complexă, ceea ce face foarte dificilă cuantificarea contribuției fiecăruia.

Concluzii

1. Frecvența variantelor polimorfe ale genei ECA a relevat o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipului DD (51,61%) la copiii hipertensivi, ID (65,52%) la copiii normotensivi și a genotipului II (62,00%) la lotul martor, iar părinții copiilor hipertensivi și normotensivi s-au remarcat, semnificativ statistic, printr-un portaj mai frecvent al genotipului ID față de copiii lotului martor (genotipul II)

2. Frecvența genotipurilor genei AGTR 1 a consemnat o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipurilor CC și AC (a câte 45,16%) la copiii hipertensivi, a genotipului AC (67,24%) – la copiii normotensivi, iar a genotipului AA (62,00%) la lotul martor. La părinții copiilor hipertensivi și normotensivi s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor – genotipul AA.

3. Copiii prematuri mai frecvent au fost deținători ai genotipului DD al ECA (31,71%), iar copiii postmaturi – ai genotipului ID (15,63%). Tabagismul pasiv s-a înregistrat mai frecvent la purtătorii genotipului DD (51,22%) față de purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%) ($p < 0,05$). Se consumă produse mai sărate și mai grase preponderent de către purtătorii genotipurilor DD al ECA și CC al AGTR1.

4. Portajul genotipului DD al ECA și CC al AGTR 1 la copiii hipertensivi și părinții acestora s-a asociat cu un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, valori mai înalte ale tensiunii arteriale, dislipidemie, precum și hiperinsulinemie/insulinorezistență.

Referințe bibliografice

1. Choudhury Ipsita R, Jothimalar, Arun Kumar Patra. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and its Association with Hypertension in South Indian Population. *Ind J Clin Biochem.* 2012;27(3):265-269.
2. Santos Robson A S, Ferreira Anderson J, Verano-Braga Thiago, Bader Michael. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *Journal of Endocrinology.* 2013;216:R1-R17.
3. Herichova I, Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul.* 2013;47(1):39-52.
4. Jung Ah Lee, Jin A Sohn, Young Mi Hong. Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C in Korean Hypertensive Adolescents Korean. *Circ J.* 2008;38:405-410.
5. Sudhir Chandra, Rajiv Narang, Vishnubhatla Sreenivas, et al. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e101502.
6. Wu F, Li GL, Song XH, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(11):883-5.
7. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39:4059-4065.
8. Song Mao, Songming Huang. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* published online 22 October 2013. DOI: 10.1177/1470320313501218. <http://jra.sagepub.com/content/early/2013/09/27/1470320313501218>
9. Xi B, Ruitter R, Chen J, et al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2012;61:891-897.
10. Alavi-Shahri J, Behravan J, Hassany M, et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. *Arch Med Res.* 2010;41(5):343-9.
11. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdevi S, et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(1-2):21-4.
12. Camci L, Kilic Z, Dinleyici EC, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(12):742-6.
13. Eisenmann Joey C, Sarzynski Mark A, Glenn Kim, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:14.
14. Jong Femke de, Monuteaux Michael C, van Elburg Ruurd M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* 2012;59:226-234.
15. Eyzaguirre F, Bancalari R, Román R, et al. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(1-2):51-6.
16. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plogemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One.* 2012;7(10):e47776.
17. Ajala Aline R, Almeida Sandro S, Rangel Marina, et al. Association of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism With Birth Weight, Blood Pressure Levels, and ACE Activity in Healthy Children. *Am J Hypertens.* 2012;25(7):827-832.