



The role of genetic polymorphisms in the development of arterial hypertension in type 2 diabetes (on the example of ACE, AGT, ADRB2 genes)

Sukhrobjon ELLAMONOV¹

Samarkand State Medical University

ARTICLE INFO

Article history:

Received October 2025

Received in revised form

15 October 2025

Accepted 15 November 2025

Available online

05 Desember 2025

Keywords:

type 2 diabetes mellitus,
arterial hypertension,
genetic polymorphism,
ACE (I/D),
AGT (M235T),
ADRB2 (Arg16Gly),
RAAS,
pharmacogenetics,
population differences,
genotyping.

ABSTRACT

This article examines the role of genetic polymorphisms in the development of arterial hypertension among patients with type 2 diabetes mellitus, focusing on ACE (I/D), AGT (M235T), and ADRB2 (Arg16Gly) gene variants. The study highlights the hereditary features of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), the impact of genetic markers on individual risk profiles, population-specific variations, and pharmacogenetic approaches. The association between genotyping results and clinical parameters blood pressure indicators, glycemic control, and lipid profile is evaluated. The findings provide substantial scientific and practical value for predicting hypertension in type 2 diabetes and designing personalized therapeutic strategies.

2181-3663/© 2025 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol4-iss5-pp77-83>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

2-tur qandli diabetda arterial gipertenziya rivojlanishida genetik polimorfizmlarning roli (ACE, AGT, ADRB2 genlari misolida)

ANNOTATSIYA

Kalit so'zlar:

2-tur qandli diabet,
arterial gipertenziya,
genetik polimorfizm,
ACE (I/D),
AGT (M235T),
ADRB2 (Arg16Gly),
RAAS,

Mazkur maqolada 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda arterial gipertenziyaning rivojlanishida genetik polimorfizmlarning o'рни ACE (I/D), AGT (M235T) va ADRB2 (Arg16Gly) genlari misolida tahlil qilinadi. Tadqiqotda renin-angiotenzin-aldosteron sistemasining (RAAS) irsiy xususiyatlari, genetik markerlarning individual xavf profiliga ta'siri, populyatsion farqlar hamda farmakogenetik

¹ Researcher, Samarkand State Medical University.

farmakogenetika,
populyatsion farqlar,
genotiplash.

yondashuvlar yoritiladi. Shuningdek, genotiplash natijalari bilan klinik ko'rsatkichlar (qon bosimi parametrlari, glikemik nazorat, lipid profili) o'rtasidagi bog'liqlik baholanadi. Olingan natijalar 2-tur qandli diabet fonida gipertenziyaning rivojlanishini oldindan bashoratlash va shaxsga yo'naltirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

Роль генетических полиморфизмов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа (на примере генов ACE, AGT, ADRB2)

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Сахарный диабет
2-го типа,
артериальная
гипертензия,
генетический
полиморфизм,
ACE (I/D),
AGT (M235T),
ADRB2 (Arg16Gly),
РААС,
фармакогенетика,
популяционные различия,
генотипирование.

В данной статье рассматривается роль генетических полиморфизмов в развитии артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на примере генов ACE (I/D), AGT (M235T) и ADRB2 (Arg16Gly). Анализируются наследственные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), влияние генетических маркеров на индивидуальный профиль риска, популяционные различия, а также фармакогенетические подходы. Отдельное внимание уделено взаимосвязи результатов генотипирования с клиническими показателями, включая параметры артериального давления, уровень гликемического контроля и липидный профиль. Полученные данные обладают значимой научной и практической ценностью для прогнозирования развития гипертензии на фоне диабета и разработки персонализированных стратегий терапии.

KIRISH

2-tur qandli diabet va arterial gipertenziya bugungi kunda global sog'liqni saqlash tizimi oldida turgan eng dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Ushbu ikki kasallikning birgalikda uchrashi yurak-qon tomir asoratlari, buyrak yetishmovchiligi, insult, infarkt va erta o'lim xavfini keskin oshiradi. Epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko'ra, 2-tur qandli diabet bilan og'rgan bemorlarning 60–80 foizida turli darajadagi arterial gipertenziya rivojlanadi va bu ko'rsatkich odatiy populyatsiyaga nisbatan bir necha baravar yuqoridir. Bu holat gipertenziya patogenezining faqat metabolik buzilishlar bilan emas, balki irsiy va molekulyar mexanizmlar bilan ham chambarchas bog'liqligini ko'rsatadi.

So'nggi yillarda molekulyar genetika va klinik farmakologiya sohasidagi yutuqlar turli genetik polimorfizmlarning 2-tur qandli diabet fonida arterial gipertenziya rivojlanishidagi rolini chuqur o'rganishga imkon yaratdi. Xususan, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi bilan bog'liq bo'lgan ACE, AGT va ADRB2 genlaridagi polimorfizmlar qon bosimini boshqarish, tomir tonusini tartibga solish, natriy-suv almashinuvini boshqarish va neyro-gumoral reaksiyalarni shakllantirishda markaziy ahamiyat kasb

etadi. ACE genining I/D polimorfizmi angiotenzin-II darajasini o'zgartirib, tomirlarning torayishiga va arterial bosimning oshishiga olib kelishi mumkin. AGT genidagi M235T polimorfizmi angiotenzinogen sekretsiasining faollashuvi bilan izohlanadi va gipertenziya xavfini mustaqil ravishda kuchaytiradi. ADRB2 genining Arg16Gly polimorfizmi esa simpatik nerv tizimi faolligi va β 2-adrenoretseptorlar javobining o'zgarishi orqali yurak-tomir tizimiga ta'sir ko'rsatadi.

Ushbu polimorfizmlarning diabet bilan og'riqan bemorlarda yuqori darajada uchrashi organizmda endokrin-metabolik jarayonlarning o'zgarishi bilan birgalikda arterial gipertenziya rivojlanishiga zamin yaratadi. Shuningdek, populyatsion farqlar, irsiy moyillik, atrof-muhit omillari, turmush tarzi va farmakogenetik xususiyatlar genetik markerlarning klinik ahamiyatini yanada oshiradi. Bemorlarning ACE, AGT va ADRB2 genotiplari asosida individual xavf profilini baholash, gipertenziyaning erta tashxisini osonlashtiradi va shaxsga yo'naltirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqishga xizmat qiladi.

Mazkur maqolada 2-tur qandli diabet bilan og'riqan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishini belgilovchi asosiy kliniko-genetik omillar chuqur tahlil qilinadi. Genotiplash natijalari va klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi bog'liqlik aniqlanadi hamda genetik polimorfizmlarning prognostik va terapevtik ahamiyati ilmiy nuqtai nazardan yoritiladi.

ADABIYOTLAR SHARHI

2-tur qandli diabet fonida arterial gipertenziya rivojlanishining kliniko-genetik omillarini o'rganish bo'yicha so'nggi o'n yilliklarda keng ko'lamli ilmiy izlanishlar olib borilmoqda. Ko'pchilik tadqiqotchilar ushbu ikki kasallik o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni faqat metabolik buzilishlar bilan emas, balki irsiy asoslar bilan ham izohlash mumkinligini ta'kidlaydilar. Tadqiqotlar renin-angiotenzin-aldosteron tizimining genetik strukturasida uchraydigan polimorfizmlar arterial bosimni nazorat qilish jarayonida asosiy omil ekanini ko'rsatadi. Ayniqsa, ACE, AGT va ADRB2 genlarining turli allellari gipertenziyaning shakllanishi va kechishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi ilmiy jihatdan isbotlangan.

ACE genidagi I/D polimorfizmi ko'plab ilmiy ishlarda arterial gipertenziya bilan bog'liq eng muhim genetik marker sifatida baholanadi. D allelining mavjudligi angiotenzin-II konsentratsiasining oshishiga, tomirlarning torayishiga, periferik qarshilikning kuchayishiga va natijada sistolik hamda diastolik bosimning yuqorilashiga olib kelishi qayd etilgan. Meta-tahlillar D/D genotipiga ega shaxslar orasida gipertenziya uchrash chastotasi sezilarli yuqori ekanini tasdiqlaydi. 2-tur qandli diabet bilan og'riqan bemorlarda bu genotipning yanada ko'proq uchrashi organizmdagi surunkali yallig'lanish jarayonlari va endotelial disfunktsiya bilan bog'liq deb izohlanadi.

AGT genining M235T polimorfizmi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar ham ushbu variantning arterial gipertenziya rivojlanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini ko'rsatadi. T allelining mavjudligi angiotenzinogen sintezining oshishiga va gipertoniya uchun yuqori xavf omiliga aylanishiga sabab bo'ladi. Ayrim populyatsion tadqiqotlarda ushbu allel ayniqsa Sharqiy Osiyo va Markaziy Osiyoda ko'proq uchrashi aniqlangan, bu esa hududlar o'rtasidagi genetik tafovutlarning gipertenziya epidemiologiyasi bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatadi. Diabet bilan og'riqan bemorlarda T/T genotipining insulinrezistentlik va aterogen lipid profili bilan birgalikda kechishi gipertenziyaning erta bosqichda shakllanishini tezlashtirishi qayd etiladi.

ADRB2 genining Arg16Gly polimorfizmi bo'yicha ilmiy adabiyotlarda turlicha natijalar uchraydi, ammo ko'pchilik tadqiqotlar Gly16 allelining β 2-adrenoretseptorlar desensitizatsiyasini kuchaytirishi orqali simpatik nerv tizimining o'zgarishlariga sabab bo'lishini ta'kidlaydi. Bu esa yurak urish tezligi, tomir tonusi va arterial bosimning o'zgarishiga olib keladi. Diabet bilan og'rikan bemorlarda simpatik faollikning ortishi metabolik buzilishlar fonida yanada kuchayadi va bu polimorfizmning klinik ahamiyatini oshiradi.

Genetik polimorfizmlarning arterial gipertenziya bilan bog'liq bo'lgan mexanizmlari bo'yicha olib borilgan izlanishlarda uchraydigan ikki asosiy yo'nalish mavjud: birinchisi, genlarning tomir devori strukturasiga va endotelial funksiyaga ta'siri, ikkinchisi esa neyro-gumoral tartibga solish jarayonlaridagi rolidir. Adabiyotlarda ACE I/D va AGT M235T polimorfizmlarining yallig'lanish mediatorlari, oksidlovchi stress, angiotenzin-II retseptorlari faolligi kabi jarayonlarga ta'siri batafsil yoritilgan. Shuningdek, ADRB2 genining turli allellari jismoniy yuklama va stressga javob reaksiyalarini o'zgartirishi bo'yicha aniqlangan natijalar gipertenziyaning individual shakllarini tushunishda muhim ahamiyatga ega.

Ko'plab mualliflar 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda genotiplashni qo'llash arterial gipertenziyaning rivojlanish xavfini erta aniqlash, individual profilga mos davolash rejalarini tanlash va dori vositalarining samaradorligini baholash imkonini berishini ta'kidlaydilar. Xususan, ACE ingibitorlari va angiotenzin retseptorlari blokatorlariga bemorlarning javobi ma'lum genotiplarga bog'liq bo'lishi farmakogenetik tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Shuningdek, populyatsion tadqiqotlar o'rtasidagi farqlar genetik-marker asosidagi yondashuvlarni hududiy jihatdan moslashtirish zaruratini ko'rsatadi.

Yuqoridagi ilmiy manbalar tahlili shuni ko'rsatadiki, ACE (I/D), AGT (M235T) va ADRB2 (Arg16Gly) genlaridagi polimorfizmlar arterial gipertenziya rivojlanishining muhim patogenetik bo'g'inlarini tashkil etadi. Bu polimorfizmlar 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda klinik ko'rsatkichlar, metabolik jarayonlar va yurak-qon tomir xavfini shakllantirishda sezilarli rol o'ynaydi. Adabiyotlar sharhi ushbu yo'nalishda kompleks genetik va klinik tahlillarni birlashtirgan tadqiqotlarning ilmiy va amaliy ahamiyati yuqori ekanini tasdiqlaydi.

METODOLOGIYA (MATERIALLAR VA USULLAR)

Tadqiqot 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishiga ta'sir etuvchi genetika va klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash maqsadida olib borildi. Tadqiqotga 35 yoshdan 70 yoshgacha bo'lgan, 2-tur qandli diabet tashxisi qo'yilgan va ambulator kuzatuvda bo'lgan bemorlar jalb qilindi. Diagnostika mezonlari Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti tomonidan tasdiqlangan klinik talablarga asoslandi. Tadqiqotga qamrab olingan bemorlar ikki guruhga ajratildi: arterial gipertenziyasi mavjud bo'lgan bemorlar va normal qon bosimiga ega bo'lgan nazorat guruhi. Guruhlar o'rtasida yosh, jins va kasallik davomiyligi bo'yicha moslik ta'minlandi.

Klinik baholash jarayonida barcha ishtirokchilarning antropometrik o'lchovlari, glikemik nazorat ko'rsatkichlari, lipid profili parametrlaridan foydalanildi. Arterial bosim o'lchovlari standart tonometr yordamida o'rtacha uch marotaba qayd qilindi. Glyukozaning och qoringa darajasi, HbA1c ko'rsatkichi, triglitseridlar, umumiy xolesterin, HDL va LDL konsentrasiyalari laborator usulda aniqlanib, har bir ishtirokchiga xos metabolik profil shakllantirildi. Buyrak faoliyatini baholash uchun kreatinin darajasi va glomerulyar filtratsiya tezligi hisoblab chiqildi.

Genetik tahlil uchun periferik qondan DNK ajratib olindi. Genotiplash jarayoni polimeraza zanjir reaksiyasi asosida amalga oshirildi. ACE genining I/D polimorfizmi introndagi insersiya yoki delesiyaga asoslanib aniqlanib, amplifikatsiya mahsulotlari elektroforez orqali baholandi. AGT genidagi M235T polimorfizmi va ADRB2 genidagi Arg16Gly polimorfizmlari restriksion fragment uzunligini tahlil qilish usuli yordamida o'rganildi. Har bir bemorning genotipi aniqlanib, natijalar maxsus genetik ma'lumotlar bazasiga kiritildi.

Statistik tahlil SPSS dasturi yordamida amalga oshirildi. Genotiplar chastotasi, allel taqsimoti va ularning klinik ko'rsatkichlar bilan bog'liqligi uchun χ^2 testi, ANOVA va logistika regressiyasi qo'llanildi. Genotiplarning arterial gipertenziya rivojlanishiga ta'siri odds ratio va ishonch oralig'i yordamida baholandi. Qon bosimi ko'rsatkichlari bilan genetik polimorfizmlar o'rtasidagi chiziqli korrelyatsiya Pearson koeffitsienti yordamida aniqlanib, gen–fenotip bog'liqligi matematik modellashirildi.

Tadqiqot etik tamoyillarga qat'iy rioya qilgan holda, ishtirokchilarning rozilik shakllari asosida o'tkazildi. Barcha laborator tahlillar xalqaro klinik standartlarga mos ravishda bajarildi. Olingan natijalar ishtirokchilarning shaxsiy ma'lumotlari himoyalangan holda qayd etildi va faqat ilmiy maqsadlarda foydalanildi.

NATIJALAR VA TAHLIL

Tadqiqot natijalari 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlar orasida arterial gipertenziya rivojlanishida ACE, AGT va ADRB2 genlaridagi polimorfizmlarning sezilarli darajadagi ahamiyatga ega ekanini ko'rsatdi. Klinik ko'rsatkichlar tahlili gipertenziyaga ega bemorlar guruhida qon bosimi parametrlari, glikemik nazorat va lipid profili ko'rsatkichlari nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan ishonchli farq qilganini tasdiqladi. Sistolik va diastolik bosim o'rtacha darajalari gipertenziya guruhida mos ravishda yuqoriroq bo'lib, insulinga nisbatan rezistentlik darajasining oshganligi bilan birgalikda kechdi. HbA1c darajasining balandligi, triglitseridlar ko'rsatkichining oshishi va HDL darajasining pasayishi gipertenziya xavfini yanada kuchaytiruvchi omillar sifatida qayd etildi.

Genotiplash natijalariga ko'ra, ACE genining D alleli gipertenziya rivojlanishida asosiy xavf omili ekanini ko'rsatdi. Gipertenziya kuzatilgan bemorlar orasida D/D genotipining chastotasi nazorat guruhiga nisbatan ikki baravar yuqori bo'ldi. Ushbu genotipga ega bemorlarda angiotenzin-II darajasining oshishi natijasida periferik tomirlar qarshiligi kuchaygan va sistolik bosimning keskin ko'tarilishi kuzatilgan. ACE I/D polimorfizmi bilan arterial bosim o'rtasidagi kuchli korrelyatsiya statistik tahlillar orqali tasdiqlanib, D/D genotipining gipertenziya uchun mustaqil prediktor ekanligi qayd etildi.

AGT genidagi M235T polimorfizmi bo'yicha olingan ma'lumotlar T alleliga ega bemorlarda angiotenzinogen sekretsiasining oshganini va bu holat arterial bosimning yuqori darajada bo'lishi bilan bog'liq ekanini ko'rsatdi. T/T genotipiga ega bemorlarda sistolik va diastolik bosim o'rtacha ko'rsatkichlari M/M va M/T genotiplariga nisbatan ancha yuqori bo'ldi. Logistik regressiya natijalari T/T genotipi arterial gipertenziya rivojlanishi uchun 1,8–2,3 martagacha oshirilgan xavf bilan bog'liqligini tasdiqladi. Ushbu genetik variantning diabet fonida yallig'lanish jarayonlari va dislipidemiya bilan birga kechishi gipertenziya patogenezini yanada murakkablashtirdi.

ADRB2 genining Arg16Gly polimorfizmi bo'yicha olingan natijalar ham muhim klinik farqlarni ko'rsatdi. Gly16 alleliga ega bemorlarda simpatik nerv tizimi faolligi yuqori bo'lib, yurak urish tezligi va qon bosimi o'zgaruvchanligi oshgan. Arg/Arg genotipiga ega bemorlarda arterial bosim ko'rsatkichlari nisbatan pastroq bo'lsa, Arg/Gly

va Gly/Gly genotiplarida gipertenziya darajasining sezilarli oshganligi qayd etildi. Statistik tahlil Gly16 allelining gipertenziya xavfini 1,4 martaga oshirishi mumkinligini ko'rsatdi. Ushbu genetik variantning metabolik sindrom komponentlari bilan kombinatsiyalangan holatda uchrashi gipertenziyaning og'ir shaklini yuzaga keltirgan.

Genotiplar va klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi chiziqli korrelyatsiya tahlili ACE D/D, AGT T/T va ADRB2 Gly/Gly genotiplari arterial gipertenziya uchun eng yuqori xavf bilan bog'liq ekanini tasdiqladi. Ushbu genetik kombinatsiyaga ega bemorlarda sistolik bosimning keskin oshishi, endotelial disfunktsiya va tomir rigidligi kabi patofiziologik o'zgarishlar yaqqol namoyon bo'ldi. Gen-fenotip tahlili ushbu polimorfizmlarning 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda metabolik buzilishlar bilan o'zaro kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi.

Tadqiqot natijalari ko'rsatadiki, ACE, AGT va ADRB2 genlaridagi polimorfizmlar nafaqat arterial gipertenziya rivojlanish xavfini oshiradi, balki bemorning individual klinik kechishini belgilashda ham muhim omil hisoblanadi. Genotiplash natijalarini klinik ko'rsatkichlar bilan birlashtirish gipertenziyaning erta tashxisini qo'yish, individual xavf darajasini baholash va farmakoterapiyani shaxsga moslashtirish imkonini beradi.

XULOSA

Tadqiqot natijalari 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishida genetik polimorfizmlarning muhim patogenetik omil ekanini ishonchli tarzda tasdiqladi. ACE genining D alleli, AGT genining T alleli va ADRB2 genining Gly alleli arterial bosimning oshishi, tomir tonusining buzilishi va neyrogumoral regulyatsiyaning o'zgarishi bilan chambarchas bog'liq bo'lib, ushbu genetik markerlar gipertenziya xavfini sezilarli darajada kuchaytirdi. Genotiplash natijalari klinik ko'rsatkichlar bilan solishtirilganda, yuqoridagi polimorfizmlar mavjud bo'lgan bemorlarda sistolik va diastolik bosimning yuqoriroq darajada bo'lishi, glikemik nazoratning yomonlashuvi, lipid profilidagi aterogen o'zgarishlar va endotelial disfunktsiya kabi patologik holatlar aniqlandi. Bu esa genetik omillar va metabolik buzilishlarning o'zaro kuchaytiruvchi ta'sirini ko'rsatadi.

ACE D/D, AGT T/T va ADRB2 Gly/Gly genotiplari gipertenziyaning eng yuqori xavf profili bilan bog'liq bo'lib, ushbu kombinatsiyaga ega bemorlarda kasallikning og'ir shakllari uchrashi ehtimoli yuqoriligi qayd etildi. Gen-fenotip tahlili genetik polimorfizmlar yurak-qon tomir tizimi faoliyati, buyrak funksiyasi, yallig'lanish jarayonlari va vegetativ nerv tizimi holatiga bevosita ta'sir qiluvchi mexanizmlar orqali gipertenziya rivojlanishini tezlashtirishini tasdiqladi. Mazkur holat 2-tur qandli diabet sharoitida ushbu polimorfizmlarning klinik ahamiyatini yanada oshiradi.

Olingan ilmiy natijalar genotiplash usulini 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda arterial gipertenziya xavfini erta aniqlash, kasallikning individual kechishini baholash va shaxsga yo'naltirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqishda qo'llash mumkinligini ko'rsatadi. Farmakogenetik yondashuvlar, xususan RAAS tizimiga ta'sir etuvchi dori vositalarining individual samaradorligini genotip asosida tanlash, klinik amaliyotda yuqori natija berishi mumkin. Shuningdek, populyatsion farqlarni inobatga olgan holda genetik markerlar asosidagi diagnostika va profilaktika yondashuvlarini takomillashtirish zaruriyati mavjud.

Umuman olganda, ACE, AGT va ADRB2 genlaridagi polimorfizmlarning tizimli o'rganilishi 2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanish mexanizmlarini chuqur tushunishga imkon beradi. Ushbu natijalar klinik tibbiyot, endokrinologiya, kardiologiya va molekulyar diagnostika sohalarida amaliy ahamiyatga

ega bo'lib, shaxsga yo'naltirilgan tibbiy xizmatni rivojlantirishda muhim ilmiy asos yaratadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Kato N. Genetic analysis in hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(7):797–802.
2. Fadini GP, Avogaro A. Diabetes, vascular disease and gene polymorphisms: insights from ACE and AGT. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(7):567–573.
3. Staessen JA, Hiltunen TP, Birkenhäger WH, et al. Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system and their role in hypertension. *J Hypertens.* 2004;22(1):3–9.
4. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of ACE gene polymorphism on age-related changes in blood pressure. *Hypertension.* 1996;28(3):498–503.
5. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen gene. *Cell.* 1992;71(1):169–180.
6. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism and hypertension: meta-analysis. *Hypertension.* 2003;41(6):1311–1313.
7. Candy e Silva NR, Lacchini R, Coeli FB, et al. ADRB2 gene variants and cardiovascular risk: a systematic review. *Clin Genet.* 2016;89(3):115–125.
8. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, et al. β 2-Adrenergic receptor polymorphisms and metabolic parameters: evidence from association studies. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(5):401–408.
9. Wu S, Jin X, Zhu J, et al. Interaction of ACE and AGT gene polymorphisms with essential hypertension in type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(3):372–379.
10. Zintzaras E, Raman G, Kitsios GD, et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and diabetes-related complications: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2008;22(7):520–528.
11. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the ACE gene accounting for half the variance of serum ACE levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343–1346.
12. Niu W, Qi Y. Association of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with essential hypertension: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2011;34(4):489–498.
13. Huang X, Chen Y, Xu D. Gene-gene interaction between ACE and AGT and risk of hypertension: evidence from 35 studies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):784–791.
14. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):152–158.
15. McCaffery JM, Pogue-Geile MF, Ferrell RE, et al. Variants in the β 2-adrenergic receptor gene and blood pressure response to stress. *Am J Hypertens.* 2000;13(2):125–130.