

# Influência da hereditariedade em marcadores de risco para hipertensão arterial

*Association of heredity in risk markers for hypertension*

Thiago de Souza Veiga Jardim<sup>1</sup>, Humberto Graner Moreira<sup>1</sup>, Enieberton Cartafina de Almeida<sup>1</sup>, Larissa Simões Nazareno<sup>1</sup>, Ana Luiza Lima Sousa<sup>1</sup>, Weimar Sebba Barroso Souza<sup>1</sup>, Ludmila Ribeiro<sup>1</sup>, Paulo César Brandão Veiga Jardim<sup>1</sup>

## RESUMO

Fundamento: Fatores genéticos e ambientais são importantes na determinação da pressão arterial (PA). Alterações na PA, na resistência à insulina (RI) e ecocardiograma, têm sido estudadas em descendentes de hipertensos com resultados contraditórios. Objetivos: Estudar PA, RI, teste ergométrico (TE), morfologia e função cardíaca em jovens normotensos com e sem história familiar de hipertensão arterial (HA). Métodos: Estudo observacional. Jovens de 18 a 30 anos, divididos em 3 grupos: sem história familiar de hipertensão; um dos pais hipertensos; ambos os pais hipertensos. Excluídos hipertensos, obesos, tabagistas, em uso de medicação e com comorbidade. Feita avaliação antropométrica, PA casual, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), TE, Ecocardiograma, Índice de HOMA. Diferença entre os grupos – ANOVA e teste *t*, comparação dos grupos – teste *t* de Student. Correlação de Pearson para relações entre as variáveis e correlação parcial, controlada para sexo, entre a hereditariedade e as outras variáveis. Significante  $p < 0,05$ . Resultados: Estudados 63 indivíduos. G1 ( $n=21$ ), G2 ( $n=22$ ) e G3 ( $n=20$ ). Idade média  $21,1 \pm 2,2$  anos, 39,1% homens. Sem diferenças na idade, peso, altura, IMC, PA casual e MAPA. O G3 apresentou tendência a menor descenso noturno da PA sistólica (PAS) ( $p=0,052$ ), maiores níveis de insulina ( $p=0,019$ ), maior HOMA ( $p=0,006$ ) e maior diâmetro de átrio esquerdo (DAE) ( $p=0,020$ ). Relação positiva entre DAE e PAS ( $p=0,005$ ), insulina sérica ( $p=0,003$ ) e HOMA ( $p=0,003$ ). **Conclusões:** Descendentes de hipertensos apresentam maior RI, alterações no ritmo circadiano da PA e maior DAE, mesmo com valores normais de PA.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; hereditariedade; fatores de risco.

## ABSTRACT

Background: Genetic and environmental factors are equally important in determining blood pressure (BP). Changes in BP, insulin resistance (IR) and echocardiograms have been studied in offspring of hypertensive parents with contradictory results. Objective: Studying IR, BP, exercise test, cardiac morphology and function with echocardiogram, in normotensive young, with and without family history (FH) of hypertension (HTN). Methods: Students, 18 to 30 years, were included. They were divided into 3 groups: neither parent with HTN – G1, one of parents with HTN – G2 and both parents with HTN – G3. Exclusion criteria – HTN, obesity, smoking, using medication and comorbidities. The study evaluated weight, height, Body Mass Index (BMI), office BP, Ambulatory Blood Pressure Measurement (ABPM), exercise test, glycemia, insulin, HOMA-IR and Echocardiogram. ANOVA test was used to compare groups. Partial correlation adjusted for sex was used to evaluate associations. Results: Sixty-three individuals were studied. They were divided into 3 groups: G1 ( $n=21$ ), G2 ( $n=22$ ) and G3 ( $n=20$ ). Mean age was  $21.1 \pm 2.2$  years, 39.1% were males. There was no difference regarding age, weight, height, BMI, office BP and ABPM. Group 3 had the lowest dipping of systolic BP (SBP) ( $p=0.052$ ), the highest insulin levels ( $p=0.019$ ), HOMA (0.006) and left atrium diameter (LAD) ( $p=0.020$ ). We found a positive correlation between LAD with SBP ( $p=0.005$ ), serum insulin ( $p=0.003$ ) and HOMA ( $p=0.003$ ). **Conclusion:** Results indicate that young offspring of hypertensive parents had more IR, changes in the BP circadian rhythm and have a bigger LAD, even with normal BP values.

## KEYWORDS

Hypertension; heredity; risk factors.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é problema de saúde pública. A prevalência é alta e representa fator de risco importante para doenças cardiovasculares. O ônus pessoal, social e econômico da hipertensão cresce com o decorrer do tempo, à medida que órgãos-alvo são lesados, dificultando o controle terapêutico, encarecendo o tratamento e tornando indivíduos inaptos para o trabalho ainda jovens.<sup>1,2</sup>

Fatores genéticos e ambientais são importantes na determinação da pressão arterial (PA) ao longo da vida. A PA tende a aumentar com a idade, e pessoas normotensas apresentam grande risco de desenvolverem HA com o envelhecer.<sup>3</sup> Esse risco é maior e mais precoce nos descendentes de hipertensos.<sup>4</sup> Além disso, apesar de hoje ser reconhecida a associação entre a HA e a síndrome de resistência à insulina, muito se discute se está relacionada à genética<sup>5</sup> ou a fatores ambientais.<sup>6</sup>

O encontro de marcadores precoces para HA poderia melhorar o entendimento das diferenças individuais na suscetibilidade para o desenvolvimento da doença.

Exames complementares auxiliam no diagnóstico e acompanhamento dos hipertensos, mas o valor destes como marcadores para o estabelecimento futuro da HA ainda é incerto.

A Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA), por melhor estimar a variação da PA, correlaciona-se mais fortemente com lesões de órgãos-alvo, morbidade e mortalidade do que as medidas casuais de PA.<sup>7</sup> Por esse motivo, poderia revelar alterações precoces em normotensos com história familiar (HF) positiva para hipertensão. Alguns estudos evidenciaram alterações na MAPA em normotensos com HF positiva, quando comparados com os que tinham HF negativa,<sup>8-10</sup> enquanto em outros nenhuma diferença foi encontrada.<sup>11,12</sup>

Alterações na resistência à insulina,<sup>13,14</sup> no teste ergométrico,<sup>15</sup> modificações nos parâmetros morfológicos e de função cardíaca ao ecodopplercardiograma<sup>16,17</sup> têm sido investigados na busca de um indicador precoce para HA dependente do componente genético e apresentam resultados contraditórios.

Visando identificar marcadores precoces para HA em indivíduos com risco aumentado, o objetivo deste estudo foi investigar a resistência insulínica, a resposta ao teste ergométrico, o comportamento da PA pela MAPA, a morfologia e a função cardíaca ao ecodopplercardiograma em adultos jovens normotensos, com e sem HF de hipertensão.

## MÉTODOS

### DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, com amostra de conveniência, controlado, aprovado pelo Comitê de Ética Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob o nº 264/99 e conduzido segundo as Normas de Boas Práticas Clínicas. O estudo foi

iniciado após a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos indivíduos investigados.

### PACIENTES

Um número mínimo de 20 indivíduos em cada grupo foi calculado para detectar 0,5 pontos de diferença nos valores do Índice de HOMA-IR (25%), considerando os valores descritos por Bravata et al.,<sup>18</sup> para um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%. Foram incluídos jovens, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 30 anos. Estes foram selecionados entre os alunos de cursos da área de saúde (Medicina, Nutrição e Enfermagem) da Universidade Federal de Goiás e divididos em três grupos:

- Grupo 1 – filhos de pais não hipertensos;
- Grupo 2 – com apenas um dos pais hipertensos;
- Grupo 3 – com ambos os pais hipertensos.

Antecedente familiar de hipertensão arterial (pai e/ou mãe com história positiva para hipertensão) foi identificado por meio de registro médico ou tratamento com anti-hipertensivos referidos pelos participantes.

Foram excluídos os portadores de doenças sistêmicas, em uso de anti-hipertensivos ou medicamentos que interferissem na pressão arterial, aqueles que referiram consumo de mais de 60 mL/dia de álcool entre os homens ou mais de 30 mL/dia entre as mulheres, tabagistas, indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 kg/m<sup>2</sup>, e aqueles que tivessem valores de PA casual considerados como anormais (PA ≥ 140x90 mmHg).

Os participantes de cada grupo foram submetidos a: exame físico, verificação de fatores de risco (FR) pessoais e familiares por meio de questionário-padrão, MAPA, teste ergométrico, dosagem plasmática de insulina e glicemia em jejum (para cálculo do Índice de HOMA-IR) e ecodopplercardiograma.

### FATORES DE RISCO FAMILIARES

Foram pesquisados, mediante entrevista, história familiar de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte súbita e diabetes. A presença desses eventos ou fatores de risco nos pais ou avós foi considerada história familiar positiva.

### MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL DE 24H

A MAPA foi realizada com aparelho Spacelabs Modelo 90207. O aparelho foi instalado no período matutino de um dia normal de atividades e retirado 24 ± 2 horas depois. Foi instalado no braço não dominante e foram realizadas medidas a cada 15 minutos no período das 7 às 23h (período diurno) e a cada 20 minutos no período das 23 às 7h (período noturno). Foram considerados válidos exames com pelo menos 60 medidas realizadas e pelo

menos 1 medida a cada hora. Foram analisadas as médias da PA (sistólica e diastólica) ao longo de 24h, nos períodos diurno e noturno e o descenso noturno da PA (calculado subtraindo-se a média da PA noturna da média da PA diurna e dividindo esse resultado pela média da pressão diurna).

#### TESTE ERGOMÉTRICO

Os testes ergométricos foram realizados pelo mesmo examinador em esteira rolante automática da marca Ecafix seguindo o protocolo de Bruce,<sup>19</sup> com programa Dixtal para análise e registro de três derivações eletrocardiográficas simultâneas (CM5, aVF e V2). A duração do teste foi limitada pelo aparecimento de sintomas ou até atingir a frequência cardíaca (FC) máxima para idade. Os sinais/sintomas para interromper o esforço foram exaustão (fadiga muscular), dispneia, lipotimia, arritmia ventricular sustentada ou depressão do segmento ST $\geq$ 3 mm. A PA foi aferida manualmente ao final de cada estágio de esforço, quando houve sintoma cardiovascular, e na recuperação a cada 2 min. O exame foi considerado eficaz quando o paciente atingiu 80% ou mais de FC máxima prevista para a idade. Foram consideradas para análise as pressões arteriais de repouso, durante o pico de esforço e pós-esforço, FC nas mesmas situações, além do Duplo Produto durante o 8º minuto e no esforço máximo.

#### BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Os exames bioquímicos foram realizados mediante coleta de amostra de sangue, colhida após jejum de no mínimo 8 horas. Foram feitas dosagens dos níveis de glicemia e da insulina plasmática. Foi utilizado o índice HOMA-IR como indicativo de resistência insulínica: insulina ( $\mu$ U/mL) x glicemia (mmol/L)/22,5; para isso, os resultados da glicemia (mg/dL) foram multiplicados por 0,05551.<sup>20</sup>

#### ECODOPPLERCARDIOGRAMA

O estudo ecodopplercardiográfico foi realizado com equipamento Toshiba SHA-140. As medidas dos diâmetro interno de ventrículo esquerdo (VE) e átrio esquerdo (AE), a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE foram realizadas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography.<sup>21</sup> A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada automaticamente pela fórmula validada por Devereux et al.<sup>22</sup> O Índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) foi definido como a MVE dividida pela superfície corporal. Os exames foram realizados por um único ecocardiografista qualificado que não tinha conhecimento de a qual grupo pertencia o indivíduo. Wade et al.<sup>23</sup> demonstraram baixa variabilidade intraobservador ( $r = 0,97$ ) com relação às medidas de átrio esquerdo tomadas de acordo com essas recomendações.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para elaboração do banco de dados e análise estatística, foi utilizado o programa do SPSS (versão 10.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Os dados obtidos foram comparados entre os três grupos. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do  $\chi^2$ . O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. Para avaliar a diferença entre os três grupos, foi utilizado ANOVA e teste  $t$  de Tukey, e para comparar os grupos dois a dois, foi usado o teste  $t$  de Student. As relações entre as variáveis pesquisadas foram estudadas pela correlação de Pearson. Foi realizada correlação parcial, controlada para o sexo, entre a hereditariedade e as outras variáveis, para descartar a influência do sexo como fator de confusão dos nossos resultados. Foi considerado significativo valor de  $p < 0,05$ .

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

#### RESULTADOS

Foram avaliados 63 indivíduos: 21 do Grupo 1 (nenhum dos pais hipertensos); 22 do Grupo 2 (pai ou mãe hipertensos) e 20 do Grupo 3 (pai e mãe hipertensos). A média de idade foi de  $21,1 \pm 2,2$  anos, sendo 39,16% do sexo masculino. Não houve diferença entre os grupos quanto a idade, peso, altura, IMC, pressão arterial casual. O Grupo 1 apresentou maior percentual de indivíduos do sexo masculino (Tabela 1).

Os grupos também foram semelhantes com relação aos antecedentes familiares de fatores de risco e eventos cardiovasculares.

Na avaliação realizada pela MAPA, os grupos foram semelhantes quanto às pressões sistólicas e diastólicas em 24 horas e durante os períodos de vigília e sono. O coeficiente de queda noturna (descenso noturno) da pressão sistólica, quando comparados os 3 grupos, mostrou uma tendência a ser menor no grupo 3 ( $p = 0,052$ ), porém sem significância estatística (Tabela 2). Essa diferença passou a ser significativa quando

**Tabela 1.** Características clínicas e pressão casual da amostra estudada.

	Grupo 1 n = 21	Grupo 2 n = 22	Grupo 3 n = 20	Valor p
Idade (em anos)	21,3 $\pm$ 2,0	21,0 $\pm$ 1,5	21,1 $\pm$ 2,9	0,901
Homens (%)	60,0	39,1	19,1	0,029
Peso (kg)	65,8 $\pm$ 11,3	61,19 $\pm$ 11,2	63,9 $\pm$ 12,0	0,453
Altura (m)	1,69 $\pm$ 0,1	1,71 $\pm$ 0,1	1,68 $\pm$ 0,1	0,435
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,9 $\pm$ 2,6	20,0 $\pm$ 5,0	21,3 $\pm$ 6,6	0,341
PAS (mmHg)	115,9 $\pm$ 8,7	120,8 $\pm$ 18,0	119,0 $\pm$ 14,3	0,612
PAD (mmHg)	74,4 $\pm$ 7,0	74,6 $\pm$ 9,6	74,1 $\pm$ 7,4	0,991

Grupo 1 (G1) – sem história familiar de HAS; Grupo 2 (G2) – um dos pais hipertensos; Grupo 3 (G3) – ambos os pais hipertensos. Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão ou percentagem. ANOVA ou teste de  $\chi^2$ . PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio.

comparamos esses valores entre os grupos 1 (com nenhum dos pais hipertensos) e 3 (com os dois pais hipertensos) –  $p = 0,026$ , e entre os grupos 2 (com um dos pais hipertensos) e 3 –  $p = 0,037$ .

Na Tabela 3, são mostrados os dados relativos à glicemia, insulina e Índice de HOMA-IR. Observa-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos com relação aos níveis de insulina plasmática ( $p = 0,019$ ) e índice de HOMA-IR ( $p = 0,006$ ). A análise do HOMA, comparando os grupos separadamente, indicou que este foi significativamente maior no grupo 3 em relação aos grupos 1 ( $p = 0,040$ ) e 2 ( $p = 0,008$ ). Semelhantes resultados foram encontrados com relação à insulina.

Os dados obtidos pelo ecodopplercardiograma mostraram que houve pouca disparidade entre os grupos com relação à morfologia e à função cardíaca. O índice de massa de ventrículo esquerdo foi semelhante entre os grupos ( $p = 0,444$ ). Na avaliação do átrio esquerdo, entretanto, foi observado maior diâmetro deste nos indivíduos do grupo 3 quando comparados aos do grupo 1 ( $p = 0,036$ ) e do grupo 2 ( $p = 0,016$ ) (Figura 1).

Os dados analisados durante a realização do teste ergométrico não mostraram diferença significativa entre os grupos.

O diâmetro de átrio esquerdo apresentou correlação positiva com a PS, PD e média de 24 horas na MAPA e com o HOMA-IR. O HOMA-IR não apresentou correlação com os níveis de pressão arterial (Tabela 4).

**Tabela 2.** Características da pressão arterial pela MAPA.

	Grupo 1 n = 21	Grupo 2 n = 22	Grupo 3 n = 20	Valor p
PAS 24 horas (mmHg)	116,7 ± 7,9	118,0 ± 9,3	114,1 ± 8,8	0,376
PAD 24 horas (mmHg)	69,6 ± 4,5	71,8 ± 4,5	70,4 ± 9,9	0,551
PAS dia (mmHg)	120,2 ± 9,1	121,1 ± 9,9	116,6 ± 9,4	0,299
PAD dia (mmHg)	73,0 ± 5,1	75,3 ± 5,3	73,6 ± 10,3	0,549
PAS noite (mmHg)	102,1 ± 24,7	109,5 ± 9,1	107,9 ± 8,4	0,689
PAD noite (mmHg)	56,3 ± 13,7	62,8 ± 4,9	62,2 ± 9,3	0,184
Descenso sistólico noturno	12,9 ± 6,2	12,0 ± 5,9	8,6 ± 4,9	0,052
Descenso diastólico noturno	13,6 ± 4,6	12,5 ± 5,2	11,4 ± 5,3	0,405

Grupo 1 (G1) – sem história familiar de HAS; Grupo 2 (G2) – um dos pais hipertensos; Grupo 3 (G3) – ambos os pais hipertensos. Valores expressos em média ± desvio padrão ou percentagem. ANOVA. PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio.

**Tabela 3.** Glicemia, insulina plasmática e HOMA-IR nos diferentes grupos.

	Grupo 1 n = 21	Grupo 2 n = 22	Grupo 3 n = 20	Valor p
Glicemia (mg/dL)	86,5 ± 6,9	82,5 ± 6,1	85,0 ± 5,5	0,172
Insulina (μU/mL)	5,7 ± 3,4	5,2 ± 1,8	10,1 ± 8,3	0,019
HOMA IR	1,23 ± 0,7	1,02 ± 0,4	2,14 ± 1,8	0,006

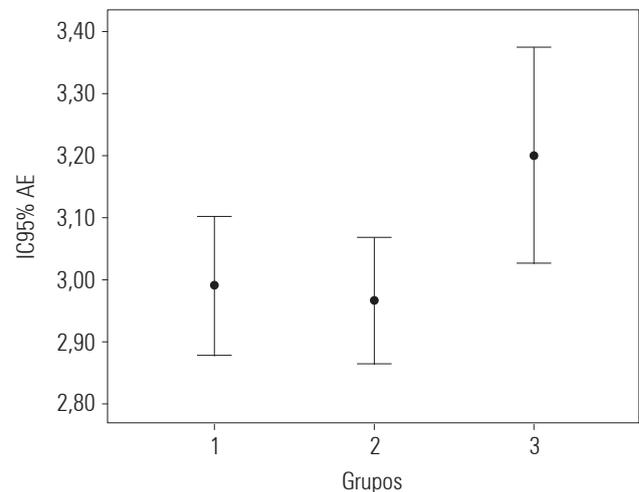
ANOVA. Grupo 1 (G1) – sem história familiar de HAS; Grupo 2 (G2) – um dos pais hipertensos; Grupo 3 (G3) – ambos os pais hipertensos.

Na análise por meio de correlação parcial corrigida para o sexo, a hereditariedade teve influência no HOMA-IR ( $p = 0,029$ ) e no diâmetro de átrio esquerdo ( $p = 0,027$ ).

## DISCUSSÃO

Os resultados encontrados indicam que descendentes de indivíduos hipertensos têm maior resistência à insulina, alterações no ritmo circadiano da pressão arterial, com diminuição do descenso noturno da PA e, além disso, apresentam maior diâmetro de átrio esquerdo, mesmo na presença de valores de PA normais. Esses achados indicam que jovens saudáveis, com predisposição hereditária para HA, já apresentam alterações metabólicas, de morfologia cardíaca e do comportamento da pressão arterial, sugerindo, assim, que merecem atenção especial do serviço de saúde no sentido de prevenir o aparecimento de doenças no futuro.

Neste estudo, a seleção dos participantes se baseou na história familiar de hipertensão arterial (pais com HA). A estratégia



Teste t de Student - entre os grupos: 1 e 3,  $p = 0,036$ ; 2 e 3,  $p = 0,016$ ; 1 e 2,  $p = 0,738$ ; AE: átrio esquerdo.

**Figura 1.** Diâmetro de átrio esquerdo (em cm) nos três grupos.

**Tabela 4.** Correlação entre diâmetro do átrio esquerdo, pressão arterial, insulina e índice HOMA-IR.

	DAE		HOMA-IR	
	r	Valor p	r	Valor p
PAS 24-horas	0,340	0,032	0,182	0,260
PAD 24-horas	0,360	0,023	0,224	0,166
PA média 24-horas	0,434	0,005	0,236	0,143
Descenso noturno - PAS	0,137	0,401	0,011	0,949
Descenso noturno - PAD	0,116	0,324	0,053	0,738
Insulina plasmática	0,458	0,003	0,974	<0,001
HOMA-IR	0,456	0,003	–	–

Correlação de Pearson - Correlação ajustada para sexo; PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica; DAE: diâmetro do átrio esquerdo.

foi selecionar descendentes com diferentes riscos para a hipertensão, mas com nível de PA normal a fim de detectar fatores preditivos, metabólicos e morfofuncionais que pudessem estar relacionados ao aumento da pressão arterial no futuro. Foram excluídos indivíduos com fatores que pudessem influenciar as variáveis pesquisadas, como a obesidade, o uso de medicamentos e doenças (dentre elas, o diabetes *mellitus*).

Também foi investigada a história familiar de diabetes e de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita), fatores estes que, segundo estudos prévios, poderiam estar relacionados a alterações metabólicas e da PA pesquisadas.<sup>24,25</sup> Vale destacar que todos esses dados foram semelhantes nos 3 grupos, não sendo, por este motivo, a causa das diferenças observadas.

A importância do fator genético para o desenvolvimento da doença cardiovascular está bem documentada na literatura. Hurrell et al.<sup>26</sup> demonstraram que a HA, a obesidade e a hipercolesterolemia são altamente prevalentes entre familiares em primeiro grau de pacientes com doença cardiovascular, mas não em seus cônjuges. Essa predisposição manifesta-se precocemente, pois alguns estudos demonstraram que indivíduos jovens, normotensos e com história familiar de hipertensão apresentam inicialmente aumento da pressão arterial quando submetidos a estresse<sup>27</sup> e durante o exercício físico.<sup>28</sup>

Para a avaliação da PA, foram usadas, além das medidas casuais, a MAPA, pois esta permite uma avaliação da variação circadiana da PA, assim como é uma estimativa mais confiável de possíveis riscos cardiovasculares. No presente estudo, indivíduos jovens com componente hereditário para HA não apresentaram níveis elevados da PA na MAPA. Esse resultado é semelhante ao relatado por alguns autores,<sup>11,12</sup> mas diferente de outros, que encontraram elevação da PA, mesmo que dentro dos níveis considerados normais, em indivíduos jovens descendentes de hipertensos.<sup>10,29</sup>

Embora os níveis de PA não diferissem entre os grupos com e sem HF de hipertensão, o presente estudo evidenciou diferenças de comportamento da PA ao longo de 24h. O fato de ter sido observado um menor descenso noturno da PA nos indivíduos com hereditariedade positiva para HA pode indicar que, mesmo com PA nos níveis normais, estas pessoas já apresentam um fator predisponente para doença cardiovascular futura. Isso porque, uma menor queda da PA durante a noite está associada com lesões em órgãos-alvo, como microalbuminúria e hipertrofia de ventrículo esquerdo, e com maior risco de morbidade e mortalidade futuras.<sup>30,31</sup>

Um dado objetivo para a determinação da resistência à insulina é o índice de HOMA. Esse tem correlação com a chamada síndrome metabólica (ou síndrome X) a qual assume um papel de destaque nas discussões que envolvem riscos

cardiovasculares.<sup>32</sup> Nesta observação, os indivíduos geneticamente em risco para o desenvolvimento de hipertensão apresentaram maiores níveis de insulina e HOMA. Devemos salientar que nenhum dos participantes deste estudo era obeso e que o IMC foi semelhante nos três grupos, indicando então que a correlação entre o risco hereditário para a hipertensão e a resistência à insulina é independente de sua relação com o IMC, pelo menos na fase inicial.

Os resultados aqui obtidos estão de acordo com os encontrados em outros estudos que sugerem que a resistência à insulina (RI) é um potencial fenótipo intermediário para HA. São eles: estudo transversal que demonstrou correlação entre a RI e a pressão arterial<sup>33</sup> e estudo longitudinal (acompanhamento por oito anos, realizado em San Antonio, Texas) no qual a hiperinsulinemia precedeu e foi capaz de prever o desenvolvimento de hipertensão.<sup>34</sup> Além disso, as doenças associadas à RI (diabetes, hipertensão e obesidade) foram observadas em gêmeos, sugerindo um componente genético para as associações fenotípicas.<sup>35</sup> Apesar de não se poder afirmar que os descendentes de hipertensos com maiores níveis de insulina, avaliados pelo presente estudo, desenvolverão HA, os resultados encontrados fornecem mais subsídios, contribuindo com a hipótese de que a RI pode ser um dos determinantes genéticos para a HA e que esta pode ser uma das causas que justificam a sua agregação.

Chamou a atenção nesta investigação que os descendentes de ambos os pais hipertensos, quando avaliados pelo ecocardiograma, apresentaram maior diâmetro de AE, mas a massa de VE foi semelhante.

Esse perfil hemodinâmico difere do relatado anteriormente em indivíduos com predisposição hereditária para HA.<sup>27,28</sup> Esses autores relataram maior índice de massa de VE, acompanhando níveis mais elevados de PA nos descendentes de hipertensos. O fato de que nossos investigados apresentavam a PA normal e semelhante entre os três grupos, ao contrário do relatado por esses autores, pode explicar a falta de aumento da massa de VE aqui observada.

O aumento de diâmetro de AE é uma mudança comum na população geral e é considerado um importante indicador de prognóstico para várias doenças cardíacas.<sup>36,37</sup> Ele pode ser um sinal precoce de doença cardíaca hipertensiva.<sup>38</sup>

Na presente pesquisa foi encontrado aumento do diâmetro de átrio esquerdo em filhos de hipertensos, o que ocorreu sem se acompanhar de diferenças na PA causal e ambulatorial de 24 horas. Esse fato pode indicar que alterações estruturais do coração, em indivíduos com predisposição hereditária para hipertensão, em sua fase inicial, podem ocorrer sem o aumento da PA e isso sugere que essa alteração cardíaca ocorreria em razão de outros estímulos. Foi sugerido que um aumento dos fatores

intrínsecos do crescimento, em decorrência de uma predisposição genética ou de um aumento da estimulação adrenérgica, poderia ser a causa das alterações cardíacas que antecedem o desenvolvimento da há.<sup>39,40</sup>

Corroborando essa hipótese, na presente investigação, foi achado nos indivíduos geneticamente predispostos, aumento da insulina que é reconhecida como um desses fatores. Além disto, o diâmetro de AE apresentou correlação com a insulina sérica, com o HOMA-IR e com a pressão sistólica, demonstrando que as alterações nessas medidas podem levar à ocorrência precoce de alterações em órgãos-alvo.

Outro dado interessante a ser analisado, é que não foi encontrada correlação entre as medidas de resistência à insulina e a PA, sugerindo assim que a resistência à insulina levou ao aumento do diâmetro de AE independente de seu efeito sobre a PA.

Algumas limitações deste estudo merecem menção. Primeiro, por ser um estudo transversal, não pode ser avaliado o impacto das diferenças encontradas com o passar do tempo. Outra limitação foi a não homogeneidade, entre os grupos estudados, quanto ao sexo. A análise estatística, entretanto, possibilitou o controle dessa variável, e a hereditariedade continuou a influenciar os marcadores de sensibilidade à insulina e o diâmetro de átrio esquerdo, sugerindo que as diferenças encontradas sejam verdadeiras e independentes do sexo. Finalmente, o número de sujeitos, por ser relativamente pequeno, diminui o poder do estudo, mas a significância estatística sugere que os resultados positivos obtidos sejam genuínos.

## CONCLUSÃO

Indivíduos jovens normotensos e não obesos com predisposição hereditária para HA apresentam algumas alterações sistêmicas precoces. São elas: aumento dos níveis plasmáticos de insulina e de HOMA-IR, diminuição do descenso noturno da PA e aumento do diâmetro de AE. Todos esses achados podem indicar que, nesses indivíduos, tais alterações precedam a instalação da HA e sejam marcadores precoces de seu aparecimento. Entretanto, mais estudos e o segmento dessa população a longo prazo são necessários para determinar o significado clínico dessas observações, na tentativa de melhor identificar e classificar esses indivíduos jovens e saudáveis de acordo com seu futuro risco cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
- Whelton PK, Beevers DG, Sonkodi S. Strategies for improvement of awareness, treatment and control of hypertension: results of a panel discussion. *J Hum Hypertens*. 2004;18:563-5.
- Kannel WB. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:393-9.
- Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1989;84:633-41.
- Guo X, Cheng S, Taylor KD, et al. Hypertension genes are genetic markers for insulin sensitivity and resistance. *Hypertension*. 2005;45:799-803.
- Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2008;31(10):2044-9.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA*. 1993;249(20):2792-8.
- Mo R, Lund-Johansen P, Omvik P. The Bergen Blood Pressure Study: ambulatory blood pressure in subjects with an accurately defined family history of hypertension or normotension. *Blood Press*. 1993;2(3):197-204.
- Narkiewicz K, Gatti P, Garavelli G, et al. Relation between family history of hypertension, overweight and ambulatory blood pressure: the HARVEST study. *J Hum Hypertens*. 1995;9(7):527-33.
- Goldstein IB, Shapiro D, Guthrie D. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):486-91.
- Mattos CE, Mattos MA, Toledo DG, Siqueira Filho AG. Using ambulatory blood pressure monitoring to assess blood pressure of firefighters with parental history of hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):741-6.
- Langowski AR, Lima Junior E, Knopfholz J, et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em filhos de hipertensos. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(2):163-6.
- Grandi AM, Zanzi P, Broggi R, et al. Longitudinal changes of insulin sensitivity in essential hypertension: influence of blood pressure control and familial predisposition to hypertension. *JCE & M*. 2001;86(7):3027-31.
- Vlasáková Z, Pelikánová T, Karasová L, Skibová J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. *Metabolism*. 2004;53(4):469-75.
- Hamer M. The effects of exercise on haemodynamic function in relation to the familial hypertension risk model. *J Hum Hypertens*. 2006;20(5):313-9.
- Mohler ER, O'Hare K, Darze ES, Townsend RR, Bridges CR, Keane MG. Cardiovascular function in normotensive offspring of persons with essential hypertension and black race. *J Clin Hypertens*. 2007;9(7):506-12.
- Zizek B, Poredos P, Trojar A, Zeljko T. Diastolic dysfunction is associated with insulin resistance, but not with aldosterone level in normotensive offspring of hypertensive families. *Cardiology*. 2008;111(1):8-15.
- Bravata DM, Wells CK, Concato J, Kernan WN, Brass LM, Gulanski BI. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in US population. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(11):1214-7.
- Bruce RA. Evaluation of functional capacity and exercise. Tolerance of cardiac patients. *Mod Concept Cardiovasc Dis*. 1956;25:321.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor GA, Treacher DF, Turner RL. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
- Wade MR, Chandraratna PAN, Reid CL, Lin S-L, Rahimtoola SH. Accuracy of nondirected and directed M-mode echocardiography as an estimate of left atrial size. *Am J Cardiol*. 1987;60:1208-11.
- Pontiroli AE, Monti LD, Pizzini A, Piatti P. Familial clustering of arterial blood pressure, HDL cholesterol, and pro-insulin but not of insulin resistance and microalbuminuria in siblings of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1359-64.
- Terry DF, Wilcox MA, McCormick MA, Perls TT. Cardiovascular disease delay in centenarian offspring. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(4):385-9.
- Hurrell C, Wietlisbach V, Jotterand V, et al. High prevalence of major cardiovascular risk factors in first-degree relatives of individuals with familial premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):253-64.
- Falkner B, Kushner H, Onesti G, Angelakos ET. Cardiovascular characteristics in adolescents who develop essential hypertension. *Hypertension* 1981;3:521-7.
- Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR, Lauer RM. Left ventricular mass end exercise responses predict future blood pressure: The Muscatine Study. *Hypertension*. 1988;12:206-13.
- Kucerová J, Filipovsky J, Staessen JA, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(3):264-9.
- Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994;12:947-53.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, et al. Spanish Society Of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-84.

32. Reaven GM. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
33. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-7.
34. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals: San Antonio heart study. *Hypertension*. 1992;20:38-45.
35. Hong Y, Pederson NL, Brismar K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the feature of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet*. 1997;60:143-52.
36. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1036-43.
37. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284-9.
38. Miller JT, O'Rourke RA, Crawford MH. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(4):1048-51.
39. Iacoviello M, Forleo C, Sorrentino S, et al. Alpha- and beta-adrenergic receptor polymorphisms in hypertensive and normotensive offspring. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(5):316-21.
40. Zizek B, Poredos P. Increased left ventricular mass and diastolic dysfunction are associated with endothelial dysfunction in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Blood Press*. 2007;16(1):36-44.