

# Contributo dos genes *eNOS* e *ECA* para a suscetibilidade de elevar a glicemia em hipertensos

Laura Aguiar<sup>1,2,3</sup>, Ildegário Semente<sup>1,2,4</sup>, Joana Ferreira<sup>1,2,3</sup>, Andreia Matos<sup>1,2,3</sup>, Mário Rui Mascarenhas<sup>3,5</sup>, Luiz Menezes Falcão<sup>6</sup>, Paula Faustino<sup>3,4</sup>, Manuel Bicho<sup>1,2,3</sup>, Ângela Inácio<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigação Científica Bento da Rocha Cabral, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup>Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>6</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal



## Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) é um fator de risco cardiovascular muito prevalente em Portugal (Figura 1) (1). Esta patologia é multifatorial uma vez que resulta da interação de vários fatores ambientais e genéticos que atuam aumentando a pressão arterial (2). A resistência à insulina e a hipertensão são componentes do síndrome metabólico e frequentemente coexistem. Níveis aumentados de glicemia associados a hipertensão aumentam significativamente o risco de doença cardiovascular (3).

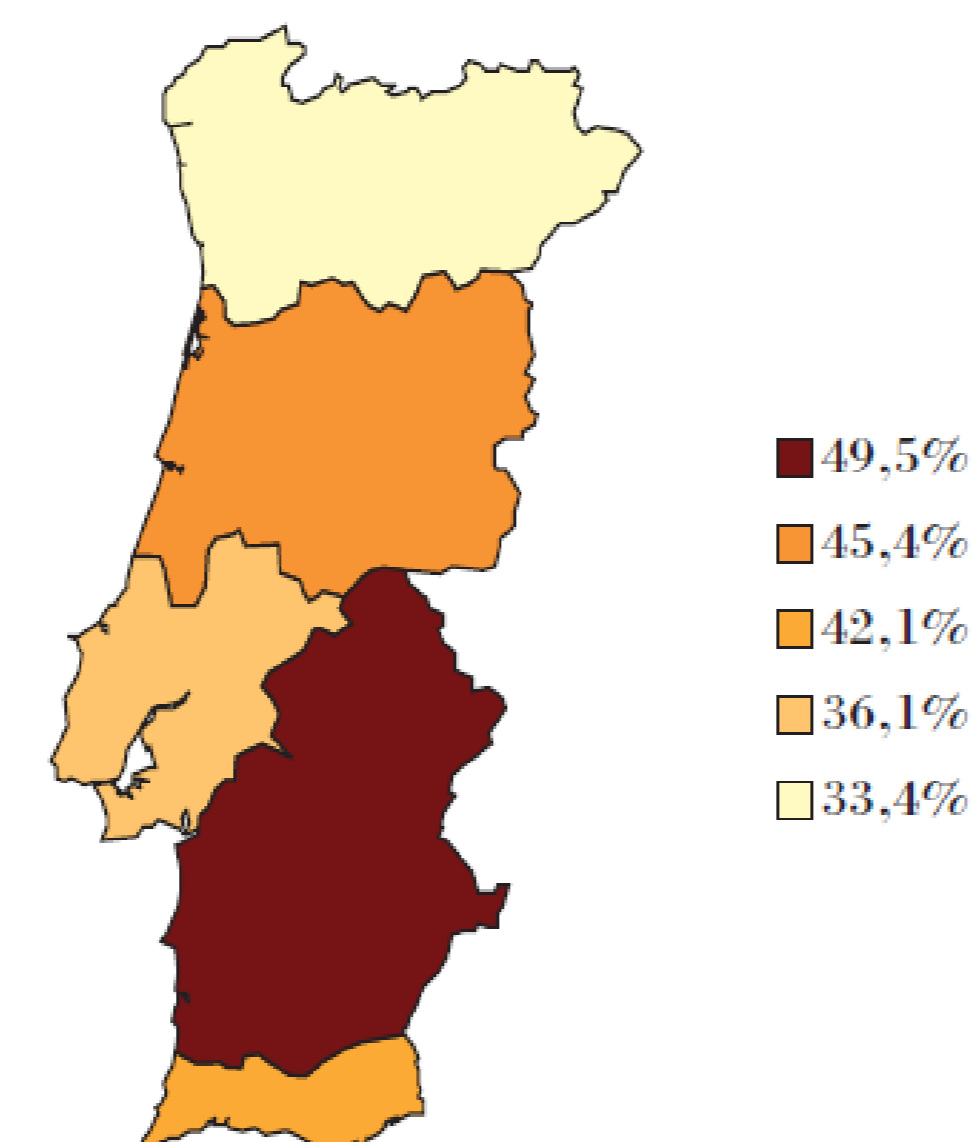


Figura 1 – Prevalência de hipertensão arterial em diferentes regiões de Portugal (1).

Este estudo teve como objetivo investigar a potencial implicação de polimorfismos genéticos nos genes da sintase do óxido nítrico endotelial (*eNOS*) e da enzima conversora da angiotensina (*ECA*) no desenvolvimento da HTA e hiperglicemia, na população portuguesa.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo de caso-controlo para uma amostra de 377 indivíduos portugueses, dos quais 243 hipertensos e 134 normotensos. As análises polimórficas do número variável de repetições em tandem (VNTR) no intrão 4 (repetição em tandem de 27 pb) do gene *eNOS* e do polimorfismo *ECA* I/D (inserção/ deleção) foram realizadas por reação em cadeia da polimerase (PCR). Foram ainda estudados os parâmetros hematológicos glicemia e hemoglobina glicosilada (HbA1c). Todas as análises estatísticas foram realizadas recorrendo ao software SPSS, versão 24.0, sendo o nível de significância estatística estabelecido para  $p < 0,05$ .

## Referências:

1. Espiga de Macedo, M. et al. "Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. Estudo PAP [2]." Revista Portuguesa de Cardiologia 26.1 (2007): 21-39.
2. Levy, Daniel, et al. "Genome-wide association study of blood pressure and hypertension." Nature genetics 41.6 (2009): 677.
3. Petrie, John R., Tomasz J. Guzik, and Rhian M. Touyz. "Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms." Canadian Journal of Cardiology 34.5 (2018): 575-584.

## Resultados

Os seguintes resultados estatisticamente significativos foram observados:

- Encontrou-se uma associação entre a presença do alelo 4a do gene *eNOS* e a hipertensão ( $p=0,011$ ) (Tabela 1).
- A presença do alelo 4a do gene *eNOS* em hipertensos está associada a valores superiores de HbA1c ( $p=0,031$ ) (Tabela 2).
- A presença do alelo D do gene *ECA* em hipertensos está associada a níveis mais elevados de glicemia ( $p=0,017$ ) (Tabela 3).

Tabela 1 – Comparação da distribuição dos genótipos (presença ou ausência do alelo 4a) do VNTR no intrão 4 do gene *eNOS* entre controlos e doentes com hipertensão

	Normotensos	Hipertensos	Valor $p^1$	OR (95% CI)	Valor $p$	Adjustado <sup>2</sup> OR (95% CI)
Presença do alelo 4a	34 (26,4)	102 (44,3)	0,001	2,227 (1,391 – 3,563)	0,011	2,297 (1,206 – 4,376)
Ausência do alelo 4a	95 (73,6)	128 (55,7)				

<sup>1</sup>Teste do  $\chi^2$ , n (%)

<sup>2</sup>Regressão logística binária, ajustado para a idade

Tabela 2 – Associação entre a HbA1c e a presença ou ausência do alelo 4a do VNTR no intrão 4 do gene *eNOS*, em indivíduos hipertensos

	Presença do alelo 4a	Ausência do alelo 4a	Valor $p$
HbA1c (%)	6,1; 3,8-8,6 (12)	4,5; 3,1-9,2 (20)	0,031*

\*Teste de Mann-Whitney – as medidas estatísticas consideradas são: mediana; minino-máximo; n

Tabela 3 - Associação entre a glicemia e a presença ou ausência do alelo D do *ECA* I/D, em indivíduos hipertensos

	Presença do alelo D	Ausência do alelo D	Valor $p$
Glicemia (mg/dl)	90; 63 – 208 (49)	77; 74 – 103 (7)	0,017*

\*Teste de Mann-Whitney – as medidas estatísticas consideradas são: mediana; minino-máximo; n

## Conclusão

Os nossos resultados mostram uma associação entre os genes *eNOS* e *ECA* com fenótipos clínicos associados a hiperglicemia, na população portuguesa. Indivíduos com níveis elevados de glicemia têm maior risco de desenvolver hipertensão. A identificação de polimorfismos genéticos que possam influenciar o desenvolvimento e gravidade da HTA, pode permitir um diagnóstico mais precoce e específico, que pode proporcionar melhores estratégias terapêuticas e de prevenção, para esta doença tão prevalente em Portugal.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os participantes do estudo.