

## História Familiar de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Modulação Autonômica Cardíaca

Family History of Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Modulation

Artigo  
Original

1

Natália Galito Rocha<sup>1</sup>, Fabricia Junqueira das Neves<sup>1,2</sup>, Kelb Bousquet-Santos<sup>1,2</sup>, Bruno Moreira Silva<sup>1,2</sup>,  
Pedro Paulo da Silva Soares<sup>1</sup>, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega<sup>1,2</sup>

### Resumo

**Fundamentos:** Faltam evidências para identificar se a redução na função autonômica observada em indivíduos com história familiar de primeiro grau de diabetes mellitus tipo 2 (HFDM2) é uma característica primária ou uma consequência de desordens metabólicas comumente observadas nesses indivíduos.

**Objetivo:** Investigar a influência da HFDM2 na modulação autonômica cardíaca em ausência de desordens metabólicas concomitantes.

**Métodos:** Foram recrutados indivíduos saudáveis com HFDM2 (grupo HFDM2; n=61) e sem HFDM2 (grupo-controle; n=53). O protocolo incluiu: dosagem de glicose, insulina, colesterol total e subfrações, triglicerídeos, leptina e proteína C-reativa; e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através da análise espectral de um registro de intervalos RR durante 10 minutos na posição supina.

**Resultados:** Os indivíduos com HFDM2 apresentaram maiores valores para variáveis antropométricas e metabólicas e uma menor VFC quando comparados com o grupo-controle ( $p<0,05$ ). Em seguida, os grupos foram emparelhados para essas variáveis consideradas capazes de alterar a VFC (variáveis antropométricas e metabólicas) e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos ( $p>0,05$ ). Foi realizada análise de correlação simples, sendo que as variáveis que apresentaram significância estatística foram submetidas à análise de regressão múltipla. Esta identificou idade ( $p<0,01$ ) e triglicerídeos ( $p<0,01$ ) como preditores significativos do logaritmo da potência de alta frequência (log AF;  $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ); enquanto que peso ( $p<0,01$ ), idade ( $p<0,01$ ), pressão de pulso ( $p=0,01$ ) e índice de massa corporal ( $p=0,02$ ), foram consideradas variáveis preditoras do logaritmo da razão das potências de baixa e alta frequência (log AF/BF;  $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ).

### Abstract

**Background:** It is currently unclear whether reduction of autonomic function observed in first-degree relatives (FDRs) of subjects with type 2 Diabetes is a primary characteristic or is a consequence of metabolic disorders commonly seen in FDRs.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the influence of type 2 Diabetes heritability on cardiac autonomic modulation in the absence of concomitant metabolic disorders.

**Methods:** Sixty-one healthy FDRs and 53 control subjects without any known family history of diabetes. The protocol included: blood glucose, plasma insulin, total cholesterol and subfractions, triglycerides, leptin and C-reactive protein, as well as heart rate variability (HRV) determined by spectral analysis of inter-beat intervals recorded during ten min in the supine position.

**Results:** The FDR's exhibited higher values for anthropometric and metabolic variables and lower values for HRV than the control subjects ( $p<0,05$ ). After matching the groups for anthropometric and metabolic characteristics that are known to alter HRV, comparison of FDRs and matched controls revealed no significant difference in HRV ( $p>0,05$ ). Following single correlation analysis between anthropometric and metabolic variables and HRV variables, only the variables with statistical significance were submitted to multiple regression analysis. This identified age ( $p<0,01$ ) and triglycerides ( $p<0,01$ ) as significant predictors ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ) of high frequency power logarithms ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ), whereas weight ( $p<0,01$ ), age ( $p<0,01$ ), pulse pressure ( $p=0,01$ ) and body mass index ( $p=0,02$ ) were considered significant predictors of low frequency/high frequency ratio logarithm ( $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ).

<sup>1</sup> Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Conclusão:** Indivíduos com HFDM2, em ausência de distúrbios metabólicos concomitantes, não apresentaram alteração da modulação autonômica cardíaca.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso autônomo, Diabetes tipo 2, Disglicemia, Dislipidemia

**Conclusion:** Type 2 diabetes heritability, in the absence of concomitant metabolic disorders, does not impair cardiac autonomic modulation.

**Key words:** Autonomic nervous system, Type 2 diabetes, Dysglycemia, Dyslipidemia

## Introdução

Indivíduos com história familiar de primeiro grau de diabetes mellitus tipo 2 (HFDM2) apresentam alto risco de desenvolver distúrbios metabólicos incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como mostrado por estudos transversais<sup>1</sup> e estudos de coorte<sup>2,3</sup>. Além de fatores comportamentais relacionados com o ambiente familiar, várias evidências têm mostrado que parte do risco aumentado de desenvolvimento de DM2 de indivíduos com HFDM2 é devido a fatores genéticos. Recentemente, um estudo que investigou 392.935 polimorfismos em um único nucleotídeo confirmou um *locus* e identificou outros quatro novos *loci* que contribuem significativamente para o risco de desenvolvimento de DM2<sup>4</sup>.

Pacientes com DM2 possuem uma redução da função autonômica do sistema cardiovascular<sup>5</sup>, evidenciada pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), proporcionando alto risco para o desenvolvimento de eventos cardíacos e morte súbita<sup>6</sup>. Considerando que fatores genéticos estão envolvidos no desenvolvimento de DM2, tem sido proposto que essa redução na função autonômica poderia preceder a ocorrência de distúrbios metabólicos em parentes de diabéticos tipo 2<sup>1</sup>.

Estudos prévios, investigando o papel representado pela HFDM2 na modulação autonômica, sugerem que o parentesco de primeiro grau com DM2 pode ser considerado um fator de risco independente para a função autonômica<sup>7,8</sup>. Entretanto, esses estudos falharam no controle de variáveis como insulina, glicose e lipídios séricos (colesterol e triglicerídeos) que estão comumente alterados em indivíduos com HFDM2<sup>9</sup> e influenciam a função autonômica<sup>10-12</sup>. Portanto, ainda não está claro se essa alteração na função autonômica observada em indivíduos com HFDM2 quando comparados aos indivíduos sem o parentesco é uma característica primária ou uma consequência de alterações metabólicas geralmente verificadas nesses parentes. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a influência da HFDM2 na modulação autonômica na presença e ausência de alterações metabólicas concomitantes.

## Metodologia

Um grupo de indivíduos com HFDM2 (Grupo HFDM2; n=61; 46 mulheres) foi comparado a outro sem qualquer HFDM2 (Grupo-controle; n=53; 38 mulheres). O tamanho amostral estimado foi de 22 indivíduos para cada grupo, baseado em  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,80$ , com diferença entre as médias equivalente a 5% e desvio-padrão intragrupos de 10%, para comparação unicaudal.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 49 anos; índice de massa corporal (IMC) entre 18 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>; indivíduos sedentários (sem prática de exercício físico com frequência maior ou igual a três vezes por semana e duração de no mínimo 20 minutos); sem uso de medicação regular por pelo menos dois meses antes do estudo, exceto contraceptivos orais; não-tabagistas (por mais de seis meses); sem diagnóstico de diabetes e/ou de doenças cardiovasculares. Além disso, foi selecionado apenas um voluntário por família. Os indivíduos com parentesco de primeiro grau de DM2 foram recrutados a partir do contato com pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Os indivíduos do grupo-controle não apresentavam qualquer parentesco, nem mesmo de segundo grau e foram recrutados por mídia impressa e eletrônica.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CEP CCM/HUAP 030/04) e o Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os indivíduos que se submeteram ao protocolo do estudo. Este, por sua vez, consistiu em dois dias de experimentos. Os voluntários não ingeriram bebidas contendo álcool ou cafeína e não se submeteram a qualquer sessão de exercício físico nas 24 horas anteriores aos experimentos. Além disso, no segundo dia de experimento, as mulheres foram avaliadas na fase folicular do ciclo menstrual.

## Exames bioquímicos

No primeiro dia de experimento, após 12 horas de jejum, foram coletadas amostras de sangue para a realização de exames bioquímicos. Foram determinados: colesterol total e subfrações (LDL e HDL), triglicerídeos, leptina, proteína C-reativa (PCR), glicose e insulina.

Além disso, foi calculado o índice HOMA<sup>13</sup> (*Homeostasis Model Assessment*) a fim de avaliar a resistência insulínica.

### Avaliação da modulação autonômica

O segundo dia de experimentos foi realizado pela manhã, após pelo menos 8 horas de jejum. A modulação autonômica foi avaliada pela VFC conforme a padronização da Sociedade de Cardiologia Européia e a Sociedade Norte-Americana de Marca-passo e Eletrofisiologia<sup>14</sup>. Os voluntários permaneceram durante 20 minutos em repouso na posição supina, em ambiente tranquilo e com temperatura mantida entre 23-25°C. Em seguida foi realizada aferição da pressão arterial e foram registrados intervalos RR durante 10 minutos na posição supina, utilizando um sistema digital de telemetria *Polar Vantage NV (R-R recorder, Polar Electro Oy, Kempele, Finland)* que consiste em um transmissor localizado no tórax do voluntário e um receptor conectado a um computador.

Os intervalos RR sucessivos que apresentaram diferença maior do que 20% foram substituídos automaticamente por interpolação linear. A edição automática foi conferida por inspeção visual e, caso necessário, realizada edição manual. Os intervalos RR filtrados foram analisados no domínio do tempo e da frequência. O domínio do tempo consistiu no cálculo do desvio-padrão dos intervalos RR (RRdp). Já o domínio da frequência consistiu em interpolação *cubic spline*, sendo os intervalos RR decimados para serem igualmente espaçados no tempo; então foi calculada a potência espectral através da transformação rápida de Fourier com método de Welch's e janela de Hanning com 50% de interpolação. Para análises estatísticas foram utilizadas as seguintes variáveis geradas a partir do cálculo da densidade de potência espectral: 1) variância (VAR), modulada pelo simpático e parassimpático; 2) baixa frequência (BF; 0,04Hz a 0,15Hz), modulada pelo simpático e parassimpático; e 3) alta frequência (AF; 0,15Hz a 0,4Hz), modulada pelo parassimpático. Em adição, foi calculada a relação BF/AF que representa o balanço simpátovagal. As análises foram realizadas pelo programa *Matlab 6.0 (Mathworks Inc, Natick, MA)*.

### Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a distribuição dos dados; quando necessário, foi realizada transformação logarítmica, permitindo a aplicação de testes paramétricos. Os grupos foram comparados pelo teste t de Student não emparelhado, teste de Mann-Whitney ou teste qui-quadrado, quando apropriado. Correlações entre variáveis antropométricas e metabólicas com as da VFC foram determinadas

usando correlação de Pearson, e aquelas com  $p < 0,20$  foram incluídas no modelo de regressão múltipla pelo método de *Stepwise Forward* a fim de avaliar a relação entre variáveis dependentes (AF e BF/AF) e independentes (antropométricas e metabólicas).

Os dados foram apresentados como média±erro-padrão da média ou mediana±diferença interquartilica, quando apropriado. A significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas através do pacote estatístico *SPSS (versão 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA)*.

## Resultados

As variáveis antropométricas, metabólicas e de VFC dos indivíduos com HFDM2 e grupo-controle estão apresentadas na Tabela 1. O grupo de indivíduos com HFDM2 apresentou valores significativamente maiores de glicose em jejum, HOMA-IR, colesterol total, LDL, leptina e pressão arterial sistólica (PAS;  $p < 0,05$ ). Além disso, apresentou valores significativamente menores de VAR e BF ( $p < 0,05$ ). Correlações negativas foram identificadas entre log AF e idade ( $p < 0,01$ ), peso ( $p < 0,01$ ), IMC ( $p = 0,02$ ; Figura 1), colesterol total ( $p < 0,01$ ), LDL ( $p < 0,01$ ), triglicerídeos ( $p = 0,01$ ), glicose ( $p < 0,01$ ; Figura 2) e pressão arterial diastólica ( $p < 0,01$ ), enquanto HDL apresentou uma correlação positiva ( $p = 0,02$ ; Figura 3). Já a variável log BF/AF apresentou correlação positiva com idade ( $p < 0,01$ ), peso ( $p < 0,01$ ), IMC ( $p = 0,01$ ; Figura 4), glicose ( $p = 0,01$ ; Figura 5), pressão arterial diastólica ( $p < 0,01$ ) e média ( $p = 0,03$ ), e correlação negativa com HDL ( $p = 0,01$ ; Figura 6) e pressão de pulso (PP;  $p = 0,03$ ). Contudo, as variáveis que permaneceram no modelo de regressão múltipla, tendo log AF como variável dependente, foram: idade e triglicerídeos ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ); já no modelo com log BF/AF, as variáveis que permaneceram foram: peso, idade, PP e IMC ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,02$ ).

Considerando que as alterações metabólicas foram mais frequentes no grupo de indivíduos com HFDM2, os dois grupos (HFDM2 e controle) foram emparelhados para variáveis metabólicas capazes de interferir na VFC e os dados foram reanalisados. Neste caso, foram excluídos da análise os indivíduos que apresentavam os seguintes critérios: IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ; glicose de jejum  $\geq 100\text{mg/dL}$ ; HOMA-IR  $\geq 2,5$ ; colesterol total  $\geq 240\text{mg/dL}$ ; LDL  $\geq 160\text{mg/dL}$ ; PCR  $\geq 1\text{mg/dL}$  e leptina  $\geq 40\text{ng/mL}$ .

Após o emparelhamento dos grupos (grupo HFDM2,  $n = 29$ ; grupo-controle,  $n = 38$ ) segundo os critérios citados, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos quanto às variáveis de VFC ( $p > 0,05$ ), como pode ser verificado na Tabela 2.

Tabela 1

Dados antropométricos, metabólicos e de variabilidade da frequência cardíaca em parentes de primeiro grau de indivíduos com DM2 (HFDM2) e indivíduos sem parentesco de DM2 (controles)

Variável	HFDM2	Controle	Valor de p
n (mulheres %)	61 (75%)	53 (72%)	0,65
Idade (anos)*	37,0 ± 16,0	35 ± 15,5	0,13
Peso (kg)*	71,4 ± 19,0	68,8 ± 19,3	0,16
Altura (m)*	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,20
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	25,8 ± 6,1	24,6 ± 5,9	0,10
Glicose de jejum (mg/dL)*	91,0 ± 14,5	86,0 ± 9,0	<0,01
Insulina de jejum (uUI/mL)*	6,8 ± 4,7	5,4 ± 5,2	0,06
HOMA-IR*	1,4 ± 1,0	1,1 ± 1,2	0,03
Colesterol total (mg/dL)*	195,0 ± 48,5	178,0 ± 35,5	<0,01
HDL (mg/dL)*	54,0 ± 20,0	51,0 ± 21,0	0,44
LDL (mg/dL)*	125,0 ± 42,5	104,0 ± 35,0	<0,01
Triglicerídeos (mg/dL)*	85,0 ± 44,5	72,0 ± 49,0	0,08
Leptina (ng/mL)*	17,1 ± 21,0	12,5 ± 9,1	0,01
PCR (mg/dL)*	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,4	0,49
PAS (mmHg)	122,6 ± 1,8	117,8 ± 1,7	0,03
PAD (mmHg)*	72,0 ± 13,5	71,0 ± 12,5	0,21
PP (mmHg)	48,7 ± 1,6	45,9 ± 1,6	0,11
PAM (mmHg)*	87,0 ± 21,5	86,0 ± 13,5	0,31
RRdp (ms)*	44,0 ± 22,3	48,0 ± 20,8	0,09
VAR (ms <sup>2</sup> )*	1787,0 ± 1765,0	2376,0 ± 1696,8	0,04
BF (ms <sup>2</sup> )*	429,0 ± 531,3	570,5 ± 575,8	0,02
AF (ms <sup>2</sup> )*	432,0 ± 614,5	634,0 ± 1064,8	0,13
BF/AF*	0,9 ± 0,9	1,0 ± 1,5	0,35

Dados estão apresentados como média±erro-padrão da média ou (\*) mediana±diferença interquartilica;

IMC=índice de massa corporal; HOMA-IR=resistência insulínica; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; PCR=proteína C-reativa; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PP=pressão de pulso; PAM=pressão arterial média; RRdp=desvio-padrão dos intervalos RR analisados; VAR=variância; BF=potência de baixa frequência; AF=potência de alta frequência e BF/AF=relação baixa frequência/alta frequência.

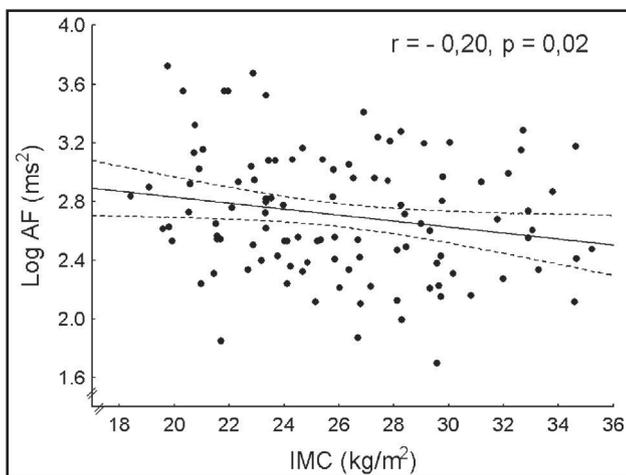


Figura 1

Associação entre densidade de potência espectral na faixa de alta frequência analisada como logaritmo (Log AF) e o índice de massa corporal (IMC).

n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.

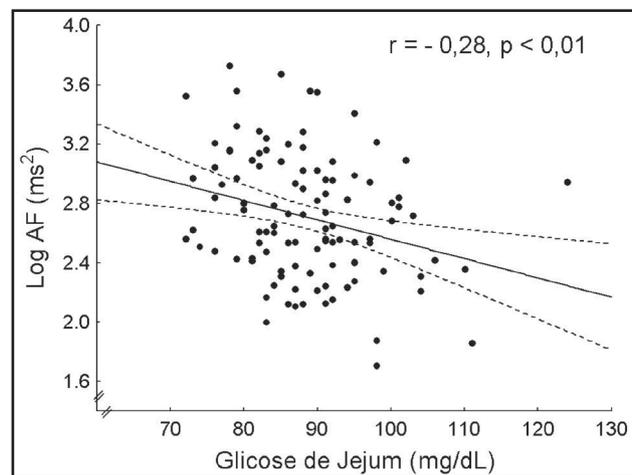
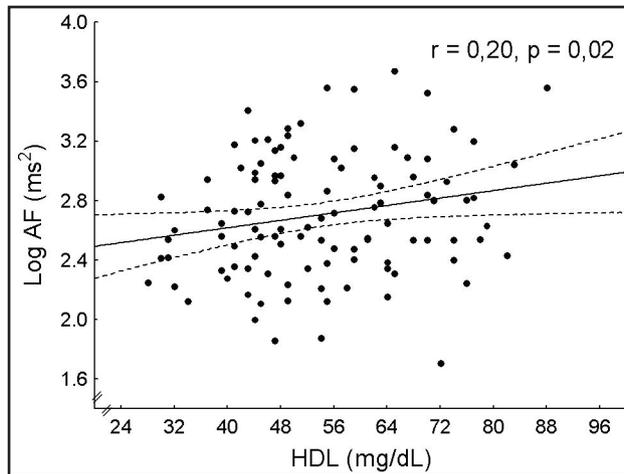


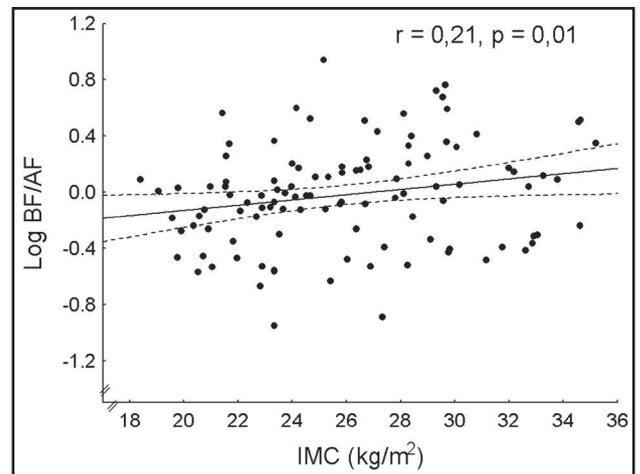
Figura 2

Associação entre densidade de potência espectral na faixa de alta frequência analisada como logaritmo (Log AF) e a concentração de glicose em jejum.

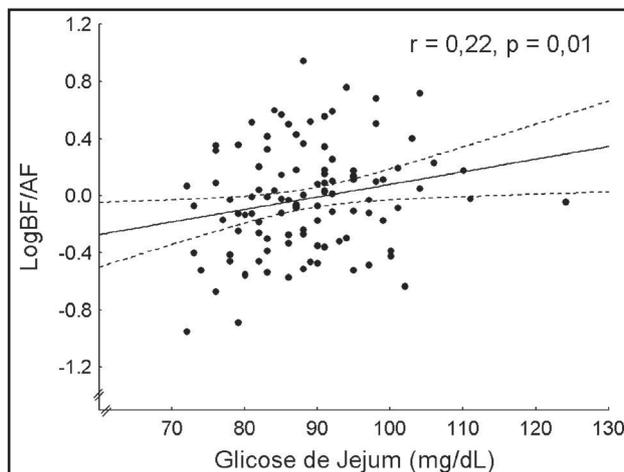
n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.



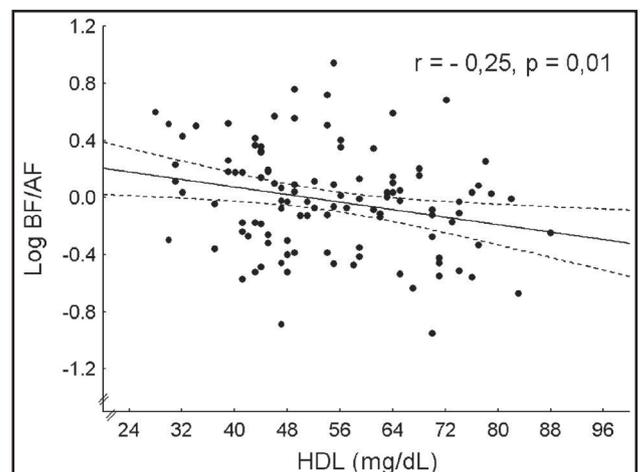
**Figura 3**  
Associação entre densidade de potência espectral na faixa de alta frequência analisada como logaritmo (Log AF) e a concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL).  
n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.



**Figura 4**  
Associação entre densidade de potência espectral através da razão entre baixa frequência e alta frequência analisada como logaritmo (Log BF/AF) e o índice de massa corporal (IMC).  
n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.



**Figura 5**  
Associação entre densidade de potência espectral através da razão entre baixa frequência e alta frequência analisada como logaritmo (Log BF/AF) e a glicose em jejum.  
n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.



**Figura 6**  
Associação entre densidade de potência espectral através da razão entre baixa frequência e alta frequência analisada como logaritmo (Log BF/AF) e a concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL).  
n=114. A linha contínua indica o resultado da regressão linear e as linhas tracejadas, o seu intervalo de confiança.

Através da análise de regressão múltipla, os triglicerídeos e a idade foram identificados como preditores significativos ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ) da variável dependente log AF, enquanto que peso, idade, pressão de pulso e IMC demonstraram ser preditores significativos ( $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ) da variável dependente log BF/AF.

## Discussão

O principal achado deste estudo demonstra a similaridade da função autonômica entre indivíduos com HFDM2 e sem qualquer HFDM2 na ausência de intolerância à glicose, diferenças no IMC, lipídios séricos, leptina, e proteína C-reativa. Visto que disglícemia e alterações nos lipídios séricos foram mais comuns nos parentes de diabéticos, como

Tabela 2

**Dados antropométricos, metabólicos e variabilidade da frequência cardíaca em parentes de primeiro grau de indivíduos com DM2 (HFDM2) e indivíduos sem parentesco de DM2 (controles) – grupos emparelhados para variáveis metabólicas e antropométricas**

Variável	HFDM2	Controle	Valor de p
n (mulheres %)	29 (75,8%)	38 (73,7%)	0,84
Idade (anos)*	38,00 ± 16,00	32,50 ± 16,50	0,13
Peso (kg)	67,89 ± 1,90	66,86 ± 1,80	0,35
Altura (m)	1,67 ± 0,01	1,67 ± 0,01	0,38
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,39 ± 0,50	23,83 ± 0,50	0,22
Glicose de jejum (mg/dL)	86,66 ± 1,30	85,50 ± 1,00	0,24
Insulina de jejum (uUI/mL)	5,73 ± 0,50	5,15 ± 0,40	0,17
HOMA-IR	1,21 ± 0,10	1,08 ± 0,10	0,16
Colesterol (mg/dL)	184,10 ± 5,10	173,61 ± 4,30	0,06
HDL (mg/dL)	56,45 ± 2,70	55,03 ± 2,20	0,34
LDL (mg/dL)	110,79 ± 4,00	102,84 ± 3,90	0,08
Triglicerídeos (mg/dL)*	73,00 ± 42,50	71,50 ± 44,25	0,21
Leptina (ng/mL)	16,84 ± 2,00	13,04 ± 1,10	0,05
PCR (mg/dL)	0,31 ± 0,03	0,26 ± 0,030	0,18
PAS (mmHg)	120,57 ± 2,40	118,21 ± 1,90	0,22
PAD (mmHg)	73,45 ± 1,80	59,37 ± 1,50	0,04
PP (mmHg)*	48,00 ± 14,50	53,00 ± 15,75	0,33
PAM (mmHg)	86,79 ± 2,50	85,71 ± 1,40	0,35
RRdp (ms)*	44,00 ± 23,00	49,00 ± 19,00	0,07
VAR (ms <sup>2</sup> )*	1687,00 ± 2325,00	2376,00 ± 1708,00	0,34
BF (ms <sup>2</sup> )*	479,00 ± 494,00	566,00 ± 558,00	0,31
AF (ms <sup>2</sup> )*	366,00 ± 381,00	667,00 ± 946,00	0,16
BF/AF*	1,00 ± 0,70	0,90 ± 1,00	0,39

Dados estão apresentados como média±erro-padrão da média ou (\*) mediana±diferença interquartilica;

IMC=índice de massa corporal; HOMA-IR=resistência insulínica; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; PCR=proteína C-reativa; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PP=pressão de pulso; PAM=pressão arterial média; RRdp=desvio-padrão dos intervalos RR analisados; VAR=variância; BF=potência de baixa frequência; AF=potência de alta frequência e BF/AF=relação baixa frequência/ alta frequência.

também encontrado em outros estudos<sup>9,15</sup> e considerando que esses fatores reduzem a VFC<sup>10-12</sup>, verificou-se que a VFC estava diminuída nos parentes quando comparados aos indivíduos-controle, quando estes grupos não se encontravam emparelhados para as desordens metabólicas.

Estudos prévios mostraram que a HFDM2 está associada com a redução da VFC. Por exemplo, Iellamo et al.<sup>8</sup> sugeriram que indivíduos com HFDM2 apresentavam aumento da modulação simpática periférica como característica primária, mas sabendo que esses indivíduos apresentavam altos níveis de PCR e hemoglobina glicosilada, que são fatores conhecidos por alterarem a função autonômica se comparados com indivíduos-controle<sup>10,16</sup>, é provável que essa redução na modulação autonômica cardiovascular tenha sido provocada por inflamação sistêmica e disglucemia.

Fiorentini et al.<sup>7</sup> concluíram que a redução na função autonômica está associada com HFDM2 independente da resistência à insulina, sugerindo que a função autonômica alterada precederia o aparecimento de disglucemia. Entretanto, os autores não relataram se níveis de lipídios séricos e leptina foram emparelhados entre os indivíduos com HFDM2 e com aqueles sem qualquer parentesco, visto que estes estão frequentemente alterados em parentes de diabéticos e são conhecidos por reduzirem a função autonômica<sup>11,12</sup>. Esses dados relevantes estão também faltando na publicação de De Angeli et al.<sup>17</sup>. Portanto, não se pode excluir a possibilidade de que outros fatores ligados a desordens metabólicas expliquem a redução da VFC. Nesse caso, várias outras publicações relataram índices da modulação autonômica em indivíduos com HFDM2, suportando a idéia de que a presença de disglucemia deve estar envolvida no desenvolvimento dessa função autonômica reduzida<sup>16,18-21</sup>.

Um estudo anterior, que analisava a interação entre a função autonômica e resistência insulínica, apresentou resultados similares. Frontoni et al.<sup>22</sup> mostraram que indivíduos com HFDM2 insulino-dependentes apresentavam uma menor queda da razão BF/AF durante a noite, assim como um aumento na mesma variável durante *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico, sugerindo uma modulação exacerbada do sistema nervoso simpático. Esses resultados não foram observados nos parentes de DM2 que eram sensíveis à insulina, apenas nos parentes que apresentavam resistência insulínica identificada pelo *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico.

Embora seja evidente neste e em estudos anteriores que a HFDM2 não seja um fator de risco independente que prejudique a função autonômica, deveria ser levado em consideração que a associação entre a função autonômica e o desenvolvimento de DM2 não deve ser negligenciada. O estudo *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* acompanhou mais de 8.000 indivíduos durante aproximadamente oito anos, e concluiu que frequência cardíaca de repouso e VFC podem estar associadas com o desenvolvimento de DM2 em indivíduos saudáveis, independente de outros fatores como idade, raça, gênero, atividade física e IMC<sup>23</sup>.

Outro índice que representa a modulação autonômica cardíaca, a frequência cardíaca de recuperação após o término de um teste de exercício máximo em esteira rolante, também tem se mostrado como um fator preditivo para a ocorrência de DM2 no estudo *Coronary Artery Risk Development in the Young Adults (CARDIA)*. Entre indivíduos com baixa condição aeróbica, o risco de desenvolver DM2 foi 3,4 vezes maior, um efeito que persistiu mesmo após ajustes para insulina basal<sup>24</sup>. É importante salientar que a prevalência de HFDM2 foi semelhante entre os grupos. Em relação às medidas de intervenção, a análise de mudanças funcionais refletindo adaptações autonômicas durante o Programa de Prevenção de Diabetes (PPD) mostrou que o aumento na VFC possui uma associação protetora no desenvolvimento de DM2, independente de mudanças no peso<sup>25</sup>. Portanto, é provável que a redução na função autonômica e presença de HFDM2 sejam fatores de risco independentes para DM2, operando através de mecanismos como sedentarismo, distúrbios metabólicos e obesidade, que são fatores de risco para DM2<sup>1</sup> e estão correlacionados com a função autonômica<sup>10-12</sup>.

Neste estudo verificou-se que os indivíduos com HFDM2 apresentaram uma menor VFC quando comparados aos sem-parentesco, podendo caracterizar uma redução da função autonômica. Análises de

correlações simples e múltiplas permitiram observar que, quando os grupos não se encontravam emparelhados para dados metabólicos e antropométricos, houve um aumento da variável BF e redução da AF em parentes. Como já citado, o AF representa o domínio de modulação parassimpática, enquanto BF, de parassimpática e simpática, demonstrando que nesse caso de redução da função autonômica verificado nos indivíduos HFDM2 haja, provavelmente, aumento da modulação simpática e diminuição da modulação parassimpática. Contudo, uma vez que os grupos são emparelhados para variáveis metabólicas, essa relação desaparece, denotando que é a presença de distúrbios metabólicos e não a HFDM2 que determina esse prognóstico.

Esses resultados devem ser interpretados mediante a presença de algumas limitações. Primeiramente, o padrão-ouro para a determinação da homeostasia glicose-insulina é o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico que não foi realizado. Todavia, a falta de sensibilidade metodológica para detectar a resistência insulínica seria mais relevante como explicação potencial se indivíduos com HFDM2 e indivíduos sem qualquer HFDM2 apresentassem diferentes índices de VFC. Segundo, índices de VFC obtidos em repouso podem não refletir a função autonômica em outras condições fisiológicas que causam ativação simpática e inibição vagal, como o exercício físico.

## Conclusão

Indivíduos com HFDM2, em ausência de distúrbios metabólicos concomitantes, não apresentaram alteração da modulação autonômica cardíaca. Esses resultados têm implicações éticas e sociais uma vez que somente a HFDM2 não parece estar associada com redução da função autonômica, mas à presença de distúrbios metabólicos. Essas alterações podem ser evitadas com medidas preventivas como alimentação adequada e prática de exercícios físicos regulares.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Agradecimentos

Ao educador físico Allan Robson Kluser Sales e ao mestrando Marcelo Teixeira Oliveira pela assistência técnica e LABSD'OR pela realização de exames bioquímicos. Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional do Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq) ao qual concedeu bolsa de estudos PIBIC à aluna Natália Galito Rocha e Conselho de Pesquisa Nacional, Agência Financiadora de Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

## Referências

1. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1714-721.
2. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2000;49(12):2201-207.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2013-2018.
4. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* 2007;445(7130):881-85.
5. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1895-901.
6. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64(1):51-58.
7. Fiorentini A, Perciaccante A, Paris A, et al. Circadian rhythm of autonomic activity in non diabetic offsprings of type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:15.
8. Iellamo F, Tesouro M, Rizza S, et al. Concomitant impairment in endothelial function and neural cardiovascular regulation in offspring of type 2 diabetic subjects. *Hypertension.* 2006;48(3):418-23.
9. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, et al. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997;46(6):1001-1009.
10. Aso Y, Wakabayashi S, Nakano T, et al. High serum high-sensitivity C-reactive protein concentrations are associated with relative cardiac sympathetic overactivity during the early morning period in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2006;55(8):1014-1021.
11. Paolisso G, Manzella D, Montano N, et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1810-814.
12. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Lauer MS. Association of triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care.* 2004;27(4):936-41.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-19.
14. European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
15. Tesouro M, Rizza S, Iantorno M, et al. Vascular, metabolic, and inflammatory abnormalities in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(3):413-19.
16. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2000;86(3):309-12.
17. De Angelis C, Perelli P, Trezza R, et al. Modified autonomic balance in offsprings of diabetics detected by spectral analysis of heart rate variability. *Metabolism.* 2001;50(11):1270-274.
18. Frontoni S, Pellegrinotti M, Bracaglia D, et al. Hyperinsulinaemia in offspring of type 2 diabetic patients: impaired response of carbohydrate metabolism, but preserved cardiovascular response. *Diabet Med.* 2000;17(8):606-11.
19. Huggett RJ, Hogarth AJ, Mackintosh AF, et al. Sympathetic nerve hyperactivity in non-diabetic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49(11):2741-744.
20. Laitinen T, Vauhkonen IK, Niskanen LK, et al. Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in nondiabetic offspring of type 2 diabetic patients: evidence for possible early autonomic dysfunction in insulin-resistant subjects. *Diabetes.* 1999;48(6):1295-299.
21. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, et al. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003;20(5):399-405.
22. Frontoni S, Bracaglia D, Baroni A, et al. Early autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension.* 2003;41(6):1223-227.
23. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation.* 2003;107(17):2190-195.
24. Carnethon MR, Jacobs Jr DR, Sidney S, et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3035-3041.
25. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2006;29(4):914-19.