

## Leptina e Aldosterona na Atividade Simpática na Hipertensão Resistente, com ou sem Diabetes Tipo 2

*Leptin and Aldosterone in Sympathetic Activity in Resistant Hypertension with or without Type 2 Diabetes*

Leandro Boer-Martins<sup>1,2</sup>; Valéria Nasser Figueiredo<sup>1</sup>; Caroline Demacq<sup>1,2</sup>; Luiz Cláudio Martins<sup>1</sup>; Ana Paula Cabral de Faria<sup>1</sup>; Carolina de Haro Moraes<sup>1</sup>; Heitor Moreno Jr.<sup>1</sup>

Cardiovascular Pharmacology Laboratory, Faculty of Medical Sciences and Teaching Hospital, University of Campinas (FCM-HC-Unicamp), Campinas<sup>1</sup>, Cardiovascular & Metabolism Unit, Pharma Sector, Novartis Biociências S.A.<sup>2</sup>, São Paulo - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A descoberta da leptina como um estimulador da atividade simpática trouxe uma nova perspectiva para os mecanismos fisiopatológicos da obesidade-hipertensão.

**Objetivo:** Avaliamos a relação entre a atividade simpática aumentada e as concentrações plasmáticas de leptina e aldosterona em Hipertensos Resistentes (HR), comparando os grupos com e sem Diabetes Tipo 2 (DT2).

**Métodos:** Vinte e cinco pacientes HR foram avaliados por eletrocardiografia ambulatorial para análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) nos domínios do tempo e frequência, os quais foram estratificados em dois períodos: 24 horas e período Diurno (D), compreendendo as medidas entre 14 e 18h (domínio do tempo) e uma hora às 15h (domínio da frequência).

**Resultados:** O grupo DT2 (n = 10) apresentou maiores concentrações de aldosterona e leptina que o grupo não DT2 (n = 15) (26,0 ± 11,5 vs. 16,9 ± 7,0 ng/dL – p = 0,021; 81,368.7 ± 47,086.1 vs. 41,228.1 ± 24,523.1 pg/mL – p = 0,048, respectivamente). Houve correlação entre aldosterona e VFC no domínio da frequência em ambos os grupos. Não-DT2 apresentaram a aldosterona correlacionada com D baixa frequência em unidades normalizadas (BFnu) (r = 0,6 [0,12 – 0,85] p = 0,018) e D alta frequência em unidades normalizadas (AFnu) (r = -0,6 [-0,85 – -0,12] p = 0,018). No grupo com diabetes, a aldosterona correlacionou-se com DBFnu (r = 0,72 [0,16 – 0,93] p = 0,019) e DAFnu (r = -0,72 [-0,93 – -0,16] p = 0,019). Apesar da importância da leptina na atividade simpática aumentada na hipertensão, não houve correlação com VFC.

**Conclusão:** A aldosterona parece estimular a atividade simpática em HR com ou sem DT2. Essa informação combinada com a eficácia clínica dos bloqueadores de receptor mineralocorticoide em HR pode reforçar a aldosterona como alvo terapêutico relevantes em HR. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):642-648)

**Palavras-chave:** Hipertensão; leptina; aldosterona; sistema nervoso simpático; diabetes mellitus tipo 2.

### Abstract

**Background:** The finding of adipocyte-derived hormone leptin as an overstimulator of sympathetic activity brought a new perspective to the pathophysiological mechanisms of obesity-hypertension.

**Objectives:** As aldosterone also increases sympathetic activity, we aimed to assess the relationship between sympathetic overactivity and plasma leptin and aldosterone levels in resistant hypertension (RHTN), comparing the groups with and without T2D.

**Methods:** Twenty-five RHTN patients underwent ambulatory electrocardiography to analyze heart rate variability (HRV) in time and frequency domains, which were stratified into two periods: 24 hours and daytime (DT), comprising the records between 2:00 p.m to 6:00 p.m (time domain) and one hour at 3:00 p.m (frequency domain).

**Results:** T2D group (n=10) had higher serum aldosterone and plasma leptin levels than the non-T2D (n=15) (26.0±11.5 vs. 16.9±7.0 ng/dL – p=0.021; 81.368.7±47.086.1 vs 41.228.1±24.523.1 pg/mL – p=0.048, respectively). Both groups had aldosterone correlated with HRV in frequency domain. Non-T2D had aldosterone correlated with DT low frequency in normalized units (LF nu) (r=0.6 [0.12–0.85] p=0.018) and DT high frequency in normalized units (HF nu) (r=-0.6 [-0.85- -0.12] p=0.018). Type-2-diabetes group had aldosterone correlated with DT LF nu (r=0.72 [0.16–0.93] p=0.019) and DT HF nu (r=-0.72 [-0.93- -0.16] p=0.019). However, despite of the importance of leptin in sympathetic overactivity in hypertension, leptin did not correlate with HRV.

**Conclusion:** Aldosterone seems to overdrive sympathetic activity in RHTN with and without T2D. This information combined with the clinical efficacy of mineralocorticoid receptor blocker in RHTN may reinforce that aldosterone is a major player to be a therapeutic target in RHTN. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):642-648)

**Keywords:** Hypertension; leptin; aldosterone; sympathetic nervous system; diabetes mellitus, type 2.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Heitor Moreno Jr. •

Faculty of Medical Sciences – University of Campinas - Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Section. CEP 13081-970, Campinas, SP - Brasil.

E-mail: hmoreno@cardiol.br, hmoreno@uol.com.br

Artigo recebido em 17/01/12; revisado em 17/01/12; aceito em 16/02/12.

## Introdução

Hipertensão, diabetes e obesidade compreendem uma série de distúrbios fisiológicos interativos<sup>1</sup>. Por exemplo, é bem sabido que obesidade e diabetes melito são fatores associados com a resistência aos medicamentos anti-hipertensivos. Portanto, um melhor conhecimento sobre as interações entre essas vias fisiopatológicas pode auxiliar na escolha do tratamento e, assim, melhorar a gestão do risco cardiovascular total<sup>1</sup>.

A descoberta da leptina trouxe novas perspectivas para os mecanismos fisiopatológicos da obesidade e doenças associadas<sup>2</sup>. Os estudos iniciais da leptina mostraram que ela regula o apetite e aumenta o gasto energético pela ativação da atividade nervosa simpática no tecido adiposo marrom termogênico<sup>3</sup>. Foi também demonstrado que a leptina gera excitação simpática no rim que, por sua vez, aumenta a pressão arterial<sup>3</sup>.

Também é bem conhecida a alta prevalência de hiperaldosteronismo em hipertensão resistente (HR)<sup>4</sup>. De forma simplificada, a HR pode ser definida como a condição em que o controle da pressão arterial não é obtido com pelo menos três classes de anti-hipertensivos ou são necessários quatro ou mais fármacos para tal. Além disso, pacientes com aldosteronismo primário apresentam níveis de leptina significativamente mais elevados que indivíduos com hipertensão essencial (HTN)<sup>6</sup>. Contudo, um número crescente de evidência sugere que a aldosterona contribui amplamente ao desenvolvimento e gravidade da HTN independentemente da presença do aldosteronismo primário conforme a definição clássica<sup>7</sup>. Além disso, a aldosterona promove a HR mediando alterações inadequadas nos sistemas nervoso central, cardiovascular e renal<sup>8</sup>. A ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) parece ser um componente básico do impacto negativo do excesso de aldosterona no sistema nervoso central<sup>9</sup>.

A variabilidade da frequência cardíaca (HRV) pode ser usada para avaliar os desequilíbrios autonômicos, doenças e mortalidade<sup>10</sup>. Medidas de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em domínios de tempo e frequência têm sido utilizadas com sucesso para classificar a atividade simpática e vagal<sup>11</sup>. Não obstante, quando houver algumas diferenças entre os parâmetros de HRV encontrados em muitos estudos, o consenso é que uns mais baixos valores desses índices da função vagal estão associados em perspectiva com a morte e a inabilidade<sup>12</sup>.

Considerando as influências significativas que exercem a leptina e a aldosterona sobre a fisiopatologia da HR<sup>9,13</sup>, o nosso objetivo é chegar à relação entre a atividade simpática e esses dois hormônios na HR, com e sem diabetes tipo 2 (DT2).

## Métodos

Foram incluídos 25 indivíduos com HR<sup>14</sup>, 15 sem DT2 e 10 com DT2, regularmente acompanhados no Serviço Ambulatório de Farmacologia Clínica Cardiovascular, em conformidade com a prescrição farmacológica para HA e DT2 (tomando 80% a 120% da dosagem diária prescrita).

No diagnóstico da hipertensão resistente foram aplicadas uma técnica precisa de medida da pressão arterial em

consultório e um monitoramento ambulatorio da pressão arterial (MAPA)<sup>5</sup>. Foram excluídos casos de pseudoresistência, incluindo a falta de controle da pressão arterial secundária pela má adesão ao tratamento<sup>15</sup>. A Hipertensão do Jaleco Branco (HJB) foi excluída pelo MAPA<sup>5</sup>. Na hipertensão resistente foram incluídos pacientes cuja pressão arterial não era controlada com o uso de mais de três medicamentos ou pacientes cuja pressão arterial foi controlada, mas eram necessários quatro ou mais agentes para atingir os objetivos de pressão arterial<sup>5</sup>. Todos os indivíduos forneceram consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

Os critérios de exclusão compreenderam: disfunção renal aguda ou moderada a grave (depuração da creatinina < 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), não cumprimento da prescrição farmacológica, uso de betabloqueadores nos últimos seis meses, obesidade grave (índice de massa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) insuficiência cardíaca (fração de ejeção < 50%), insuficiência cardíaca valvar, miocardiopatias, hiperaldosteronismo primário [aldosterona: Relação PRA > 20 ng por 100 mL por ng.mL (-1) h(-1)], fibrilação atrial, disfunção do nó sinusal, taquicardia supraventricular e ventricular, doença da aorta (síndrome de Marfan), coartação da aorta, aneurismas ou cirurgia da aorta, história de coronariopatia ou coronariopatia comprovada por angiografia coronariana ou exames não invasivos, hiperlipidemia familiar, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, gravidez ou uso de contraceptivos orais, doenças do tecido conjuntivo, problemas neurológicos, neoplasias malignas, doenças psiquiátricas, doenças endocrinológicas diferentes da DT2, tabagismo, uso de álcool e abuso de drogas.

## Medições da pressão arterial

A pressão arterial foi avaliada considerando as orientações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>16</sup>. A Pressão Arterial Sistólica (PAS) e a Pressão Arterial Diastólica (PAD) de cada indivíduo foram medidas três vezes, utilizando um esfigmomanômetro digital (Omron HEM-711DLX) no braço direito, na posição sentada, após 10 minutos de repouso. A média de duas medições consecutivas foi utilizada, com uma variação inferior a 5 mmHg.

## Análises laboratoriais

Todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, glicemia sérica de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia e creatinina, colesterol total, fração de colesterol LDL, fração de colesterol HDL, triglicerídeos, ácido úrico, sódio e potássio, aldosterona (coletadas durante o D) e níveis plasmáticos de leptina (coletadas durante o D), utilizando ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante (Quantikine® Human Leptin Immunoassay, Catalog Number DLP00, R&D Systems, Inc., Minneapolis, EUA).

## Variabilidade da frequência cardíaca

Os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca (HRV) foram derivados da gravação de 24-horas do Holter e analisados nos domínios de tempo e frequência. As medidas foram estratificadas em dois períodos de tempo para

domínio do tempo: Período de 24 horas (24h), período diurno (D), compreendendo os registros das 13h às 17h. As medidas no domínio da frequência foram obtidas a partir de uma hora de registros às 15h (período Diurno - D). A gravação de 24 horas do Holter de três canais foi obtida de cada indivíduo, usando o dispositivo gravador CardioLight digital de 24 horas e o software CardioSmart Institucional CS 550 (Cardio Sistema Comércio e Indústria Ltda, São Paulo, SP, Brasil).

Os parâmetros de VFC no domínio de tempo incluíram as medidas seguintes<sup>10,17</sup>:

- rMSSD (ms): Raiz quadrada das diferenças dos quadrados das médias entre intervalos RR sucessivos.

- SDNN (ms): Desvio padrão de todos os intervalos RR normais em uma gravação de 24 horas do Holter.

- SDANN (ms): Desvio padrão da média dos intervalos RR em todos os segmentos de 5 minutos de uma gravação de 24 horas.

- pNN50 (%): Percentagem de diferenças entre intervalos RR sucessivos maior do que 50 ms.

Medidas no domínio da frequência foram calculadas usando a transformada rápida de Fourier (FFT) para quebrar a série de tempo à sua função periódica subjacente. Os parâmetros de VFC no domínio da frequência incluíram as medidas seguintes<sup>10,17</sup>:

Baixa Frequência (BF) e Alta Frequência (AF), medidas em unidades normalizadas, que representam o valor relativo de cada componente de potência em proporção à potência total menos o componente de Frequência Muito Baixa (FMB): LF normalizada (BFnu) foi calculada como a potência de LF em unidades normalizadas LF/(potência total - VLF) x 100, e AF normalizada (AFnu) como potência de AF em unidades normalizadas AF/(potência total-FMB) x 100. Baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), nu BF e AFnu denotam a energia no espectro de potência periódica do coração, entre 0,04 e 0,15 Hz (o que é devido à ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância dos simpáticos) e 0,15 e

0,40 Hz (que corresponde à modulação respiratória e é um indicador do desempenho do nervo vago sobre o coração), respectivamente. "Período diurno" foi definido às 15h, a fim de coletar dados da VFC durante o período de vigília.

A razão BFnu/nu AF reflete o equilíbrio simpático-vagal global e pode ser utilizada como uma medida desse equilíbrio. Em um adulto normal em condições de repouso, a razão é, geralmente, entre 1 e 2.

### Análise estatística

Os dados foram expressos em média ( $\mu$ ) e desvio padrão (DP) ou média ( $\mu$ ) e erro padrão da média (EPM) para as medidas de VFC, conforme apropriado. Os grupos não pareados foram comparados por meio do teste U de Mann-Whitney; já para a análise de correlação foi utilizado o teste de Spearman. Teste exato de Fisher foi usado para determinar se um dado grupo apresentou proporção significativamente diferente de uma característica particular. O nível de significância estatística aceito foi inferior a 0,05. Todos os dados foram inseridos em um programa de planilha eletrônica (MS Excel Microsoft Corp, Phoenix, Arizona, EUA) para a análise estatística. As estatísticas analíticas foram realizadas no Analyse-it versão 2.21 Excel 12 (Analyse-it Software Ltd., Leeds, Reino Unido), programa add-in estatístico para Excel (MS Excel Microsoft Corp, Phoenix, Arizona, EUA).

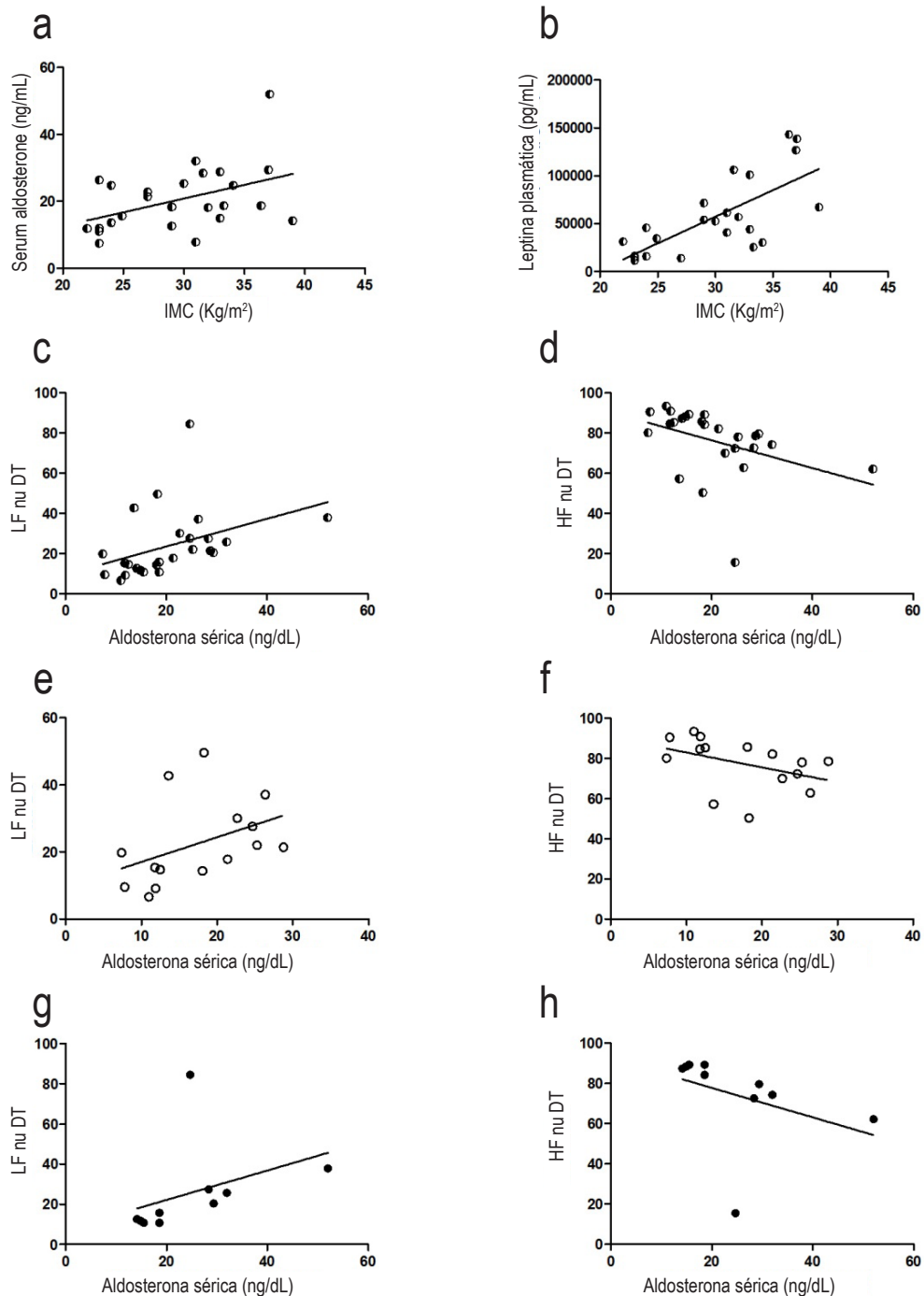
### Resultados

Não foram encontradas diferenças em idade e sexo entre os subgrupos não DT2 e DT2 (tabela 1). Ambos os grupos apresentaram características semelhantes, apesar das análises laboratoriais para diagnóstico de DT2, como os níveis de jejum e HbA1c (tabela 1). No entanto, o grupo DT2 apresentou maior Índice de Massa Corporal (IMC) e valores mais elevados de triglicerídeos séricos do que o grupo não DT2 (tabela 1). Do mesmo modo, a leptina plasmática ( $81,368,7 \pm 47,086,1$  vs.  $41,228,1 \pm 24,523,1$  pg/mL -  $p = 0,048$ ) e a aldosterona sérica ( $26,0 \pm 11,5$  vs.  $16,9 \pm 7,0$  ng/dL -  $p = 0,021$ ) foram aumentados no grupo DT2 se comparado com o não DT2.

**Tabela 1 – Características gerais dos grupos de estudo**

Característica/ Variável	Grupo não DT2 (n = 15)	Grupo DT2 (n = 10)	p-valor
Sexo - masculino (%)	40	40	1,00
Idade (anos)	54,7 $\pm$ 10,0	54,9 $\pm$ 8,7	0,89
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) *	26,6 $\pm$ 3,7	33,7 $\pm$ 4,0	<b>0,00</b>
Glicose em jejum (mg/dL)*	92,9 $\pm$ 9,2	167,8 $\pm$ 64,0	<b>0,00</b>
HbA1c (%) *	5,8 $\pm$ 0,3	9,3 $\pm$ 2,1	<b>0,00</b>
Creatinina sérica (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	0,93
Triglicerídeos séricos (mg/dL) *	108,6 $\pm$ 48,7	254,8 $\pm$ 226,4	<b>0,04</b>
PAS em consultório (mmHg)	154,3 $\pm$ 21,6	156,5 $\pm$ 30,6	0,93
PAD em consultório (mmHg)	92,9 $\pm$ 10,8	90,1 $\pm$ 18,2	0,33

Os valores são expressos como média  $\pm$  desvio padrão; (\*) A significância estatística ( $p < 0,05$ ); Não DT2: hipertensão resistente sem diabetes tipo 2; DT2: hipertensão resistente com diabetes tipo 2.



**Fig. 1** – A e B: Correlações entre IMC e hormonas aldosterona e leptina, respectivamente, em todos os grupos de pacientes (círculo preto e branco). C-H: Correlações entre a VFC (atividades simpática e parassimpática) e aldosterona em todos os grupos de pacientes (círculo preto-branco), não DT2 (círculo branco) e DT2 (círculo preto). C: BFnu no D e aldosterona em todos os pacientes; D: AFnu no D e aldosterona em todos os pacientes; E: BFnu no D e aldosterona em não-DT2; F: AFnu no D e aldosterona em não-DT2; G - BFnu no D e aldosterona em DT2, A-AFnu no D e aldosterona em DT2. IMC: índice de massa corporal; VFC: vV ariabilidade da frequência cardíaca; DT2: diabetes tipo 2; LF: baixa frequência; D: período diurno; HF: alta frequência.

Em relação à distribuição de medicamentos anti-hipertensivos, o grupo DT2 estava tomando mais agentes anti-hipertensivos, mais o grupo não DT2 ( $4,1 \pm 0,7$  vs.  $3,3 \pm 0,5$  –  $p = 0,02$ ).

Em relação aos parâmetros de VFC, as seguintes avaliações foram reduzidas no DT2 quando comparados com os não DT2: SDNN de 24 horas ( $89,1 \pm 19,9$  vs.  $122,9 \pm 39,5$  ms,  $p = 0,0009$ ), SDNN diurno ( $58,2 \pm 13,6$  vs.  $78,5 \pm 24,9$  ms,  $p = 0,03$ ), SDANN de 24 horas ( $79,8 \pm 17,1$  vs.  $122,9 \pm 39,5$  ms,  $p = 0,0012$ ), SDANN diurno ( $47,8 \pm 3,5$  vs.  $65,5 \pm 6,5$  ms;  $p = 0,03$ ), rMSSD diurno ( $13,8 \pm 1,9$  vs.  $19,8 \pm 2,2$ ;  $p = 0,05$ ), pNN50 de 24 horas ( $1,8 \pm 2,1$  vs.  $5,3 \pm 6,4\%$ ,  $p = 0,047$ ), pNN50 diurno ( $0,5 \pm 0,5$  vs.  $2,6 \pm 2,9\%$ ,  $p = 0,035$ ) (figura 1). Embora os parâmetros de HRV restantes no domínio do tempo tendam a valores mais baixos no grupo DT2, eles não alcançam significância estatística. Não houve diferenças entre os grupos não DT2 e DT2 em parâmetros de domínio da frequência (dados não mostrados).

Considerando-se o total de pacientes (grupos não DT2 e DT2), o IMC se correlacionou positivamente com a aldosterona ( $r = 0,47$  [0,09-0,73]  $p = 0,018$ ; figura 2a) e a leptina ( $r = 0,58$  [0,24 – 0,8]  $p = 0,002$ ; figura 2b). Além disso, todos os pacientes tinham a VFC no domínio da frequência correlacionada com a aldosterona sérica. A aldosterona também se correlacionou com a razão BFnu/AFnu

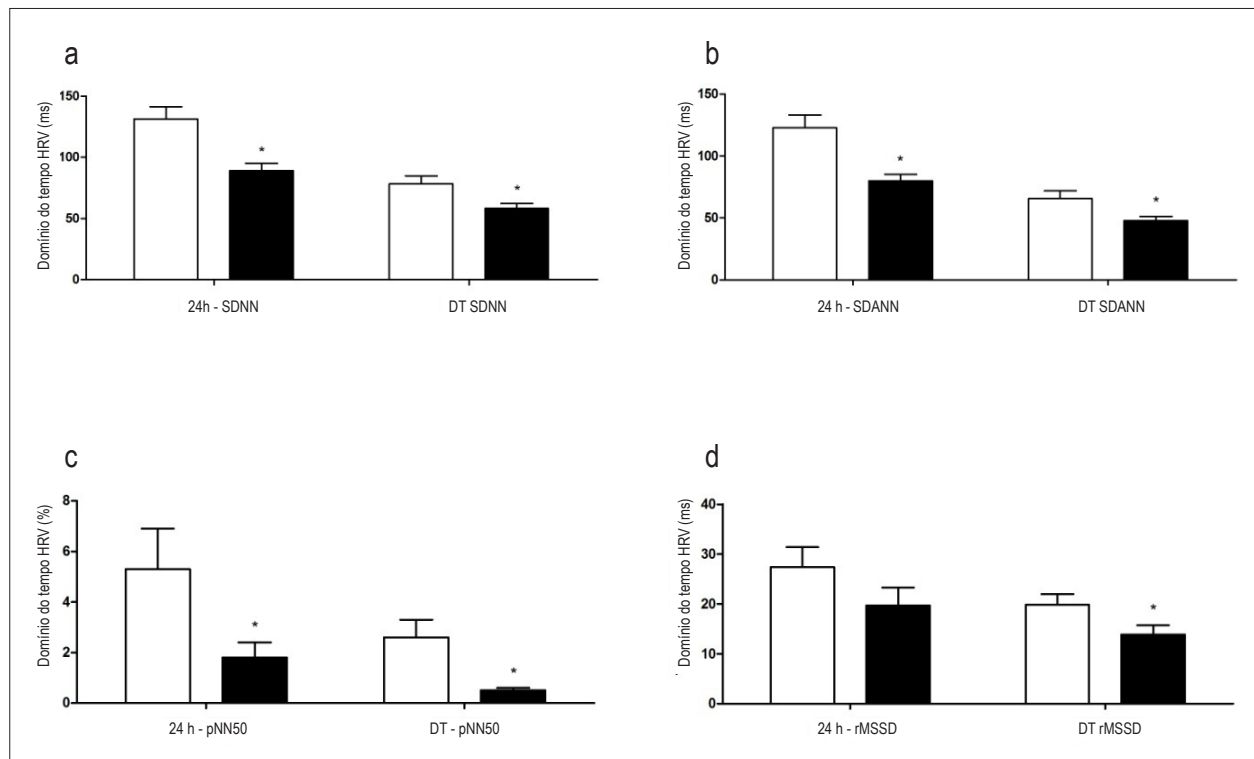
( $r = 0,60$  [0,28 – 0,81]  $p = 0,001$ ), BFnu ( $r = 0,60$  [0,28 – 0,81]  $p = 0,001$ ; figura 2c) e AFnu ( $r = -0,60$  [-0,81 – 0,28]  $p = 0,001$ ; figura 2d). No entanto, não encontramos nenhuma correlação com a leptina plasmática (BFnu/AFnu diurna:  $r = -0,09$  [-0,48 – 0,33]  $p = 0,68$ ; BFnu diurna:  $r = 0,01$  [-0,39 – 0,41]  $p = 0,95$ ; AFnu diurna:  $r = -0,01$  [-0,41 – 0,39]  $p = 0,95$ )

Ambos os grupos (não DT2 e DT2) separadamente tinham a aldosterona correlacionada com a VFC no domínio da frequência. O grupo não DT2 tinha a aldosterona correlacionada com a LFnuBFnu diurna ( $r = 0,60$  [0,12 – 0,85]  $p = 0,018$ ; figura 2e) e a AFnu diurna ( $r = -0,60$  [-0,85 – 0,12]  $p = 0,018$ ; figura 2f). Além disso, o grupo DT2 tinha a aldosterona correlacionada com a BFnu diurna ( $r = 0,72$  [0,16 – 0,93]  $p = 0,019$ ; figura 2g) e a AFnu diurna ( $r = -0,72$  [-0,93 – -0,16]  $p = 0,019$ ; figura 2h).

## Discussão

O principal achado do nosso estudo foi que os níveis de aldosterona sérica se correlacionaram positivamente com a atividade simpática na HR com e sem DT2. Além disso, apesar da importância da leptina na hiperatividade simpática na hipertensão arterial, não houve correlação entre a leptina e a VFC.

Descobrimos também que a VFC é menor em pacientes



**Fig. 2 – Desequilíbrio autonômico. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) no domínio do tempo entre pacientes com hipertensão resistente, sem diabetes tipo 2 (não DT2) (coluna branca) e com diabetes tipo 2 (coluna preta). A: SDNN (ms): Desvio padrão de todos os intervalos RR normais em gravação de 24 horas de Holter; B: SDANN (ms): Desvio padrão do intervalo RR médio em todos os segmentos de 5 minutos de gravação de 24 horas; C: rMSSD (ms): Raiz quadrada da diferença dos quadrados das médias entre intervalos RR sucessivos, D: pNN50 (%): Percentagem das diferenças entre intervalos RR sucessivos, maiores que 50 ms; D: Período diurno (13h00-17h00); 24h: 24 horas; (\*) De significância estatística ( $p < 0,05$ )**

HR DT2 que em não DT2. Além disso, o grupo DT2 mostrou maiores correlações entre aldosterona e HRV do que o não DT2. Esses resultados estão em conformidade com estudos anteriores que mostram que a aldosterona exerce uma grande influência tanto na hiperatividade simpática quanto em distúrbios da gliconeogênese hepática<sup>8,18-21</sup>.

### O papel da aldosterona na hipertensão

A aldosterona intervém em várias mudanças inadequadas nos sistemas nervoso e cardiovascular que promovem a hipertensão, além de Doença Cardiovascular (DCV) e Doença Renal Crônica (DRC)<sup>22</sup>. Níveis elevados de aldosterona, em associação com obesidade e resistência à insulina, promovem a inflamação não genômica e via estresse oxidativo, que desenvolvem hipertensão resistente mediante uma série de mecanismos<sup>8</sup>. Essas ações potencializam a elevação da pressão sanguínea, que ocorre a partir dos efeitos clássicos da aldosterona para promover a retenção de sal e a expansão de volume, causando hipertensão grave resistente ao tratamento, a menos que um receptor mineralocorticoide (MR) antagonista como a espironolactona ou epleronona seja administrado como parte do regime terapêutico<sup>8,23</sup>. Da mesma forma que o coração, vasos, pâncreas, músculo esquelético e gordura, altos níveis circulantes de aldosterona também podem hiperativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona local em regiões cerebrais que contribuem para o aumento do tônus simpático na hipertensão<sup>8,20,21</sup>. Adicionalmente, a aldosterona também causa distúrbios na sinalização metabólica hepática à insulina, contribuindo, em parte, para o aumento da gliconeogênese hepática<sup>18,19</sup>. Nossos resultados estão alinhados com essa informação, em razão da correlação entre a aldosterona sérica e atividade simpática e parassimpática no período diurno.

### O papel da leptina na hipertensão

A evidência de que o aumento de leptina plasmática a níveis semelhantes aos encontrados na obesidade aumenta a pressão arterial em ratos não obesos é consistente com a hipótese de que a leptina é um importante elo entre obesidade, atividade simpática e hipertensão<sup>24</sup>. Uma vez que a obesidade desempenha um papel importante em contribuir para a hipertensão essencial humana, não é surpreendente que as concentrações plasmáticas de leptina sejam frequentemente elevadas em pacientes hipertensos, ou que a leptina e a pressão sanguínea estejam correlacionadas<sup>24</sup>. Ilustrando essa afirmação, verificou-se que os níveis séricos de leptina foram altamente correlacionados com a pressão arterial média e IMC em adolescentes masculinos japoneses. Além disso, a frequência cardíaca também foi correlacionada com a leptina sérica, mesmo após o ajuste para idade e IMC<sup>25</sup>. Também foi observado que a pressão arterial sistólica se correlaciona com leptina plasmática após o ajuste para o IMC em mulheres hipertensas e em homens não hipertensos, mas não em homens hipertensos<sup>26</sup>. A maioria dos dados sugere que a correlação entre pressão arterial e leptina

em homens hipertensos está relacionada especialmente com a correlação entre adiposidade e pressão arterial. No entanto, nem todos os estudos têm demonstrado uma estreita relação entre a leptina e hipertensão. Por exemplo, os polimorfismos do gene da leptina não estavam associados à hipertensão em afro-americanos<sup>27</sup>.

Sobre os nossos achados, embora a leptina tenha se correlacionado com IMC, não encontramos uma correlação entre a leptina e a atividade simpática nesse grupo de pacientes com hipertensão resistente.

### Limitações do estudo

A nossa principal limitação foi o recrutamento de pacientes “verdadeiramente” HR e, posteriormente, o pequeno tamanho da amostra. Apesar do pequeno tamanho da amostra, foi possível identificar menor VFC no subgrupo DT2. Partimos do pressuposto de que o pequeno tamanho da amostra do grupo DT2 é resultado dos critérios de exclusão prevalentes, de moderada a grave disfunção renal, história de doença arterial coronariana e à prescrição generalizada de betabloqueador nessa população no Brasil.

### Conclusão

A aldosterona foi positivamente correlacionada com a atividade simpática na HR. Esse dado, somado às evidências de ensaios clínicos recentes, pode reforçar a eficácia dos bloqueadores de RM na hipertensão resistente, e aponta a aldosterona como um possível fator na terapêutica farmacológica.

### Agradecimentos

Este estudo e o CD foram financiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Brasil. HM Jr. e VNF foram financiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brasil. O suporte técnico e treinamento para o dispositivo gravador Cardio light digital de 24 horas e o software CardioSmart Institucional CS 550 foram fornecidos pelo Sistema Comércio e Indústria Ltda., São Paulo, Brasil.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP; CNPQ; CAPES e FAEPEX - UNICAMP.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Leandro de Mattos Boer Martins pela Universidade Estadual de Campinas.

### Referências

1. McGill JB, Haffner S, Rees TJ, Sowers JR, Tershakovec AM, Weber M. Progress and controversies: treating obesity and insulin resistance in the context of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(1):36-41.
2. Rahmouni K. Obesity, sympathetic overdrive, and hypertension: the leptin connection. *Hypertension*. 2010;55(4):844-5.
3. da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(3):206-11.
4. Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and resistant hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:837817.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
6. Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, Pergolini M, Zinamosca L, Cianci R, et al. Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2391-8.
7. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004;351(1):33-41.
8. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
9. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;2011:642416.
10. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(35-36):514-22.
11. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-31.
12. 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.
13. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):327-33.
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
15. de Souza WA, Sabha M, de Faveri Favero F, Bergsten-Mendes G, Yugar-Toledo JC, Moreno H. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify "true" resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):183-91.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl. 1):1-51.
17. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):892-6.
19. Hayden MR, Sowers JR. Pancreatic renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 2008;3(3):129-31.
20. Yu Y, Wei SG, Zhang ZH, Gomez-Sanchez E, Weiss RM, Felder RB. Does aldosterone upregulate the brain renin-angiotensin system in rats with heart failure? *Hypertension*. 2008;51(3):727-33.
21. Zhang ZH, Wei SG, Francis J, Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R916-27.
22. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):401-9.
23. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
24. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(6):605-18.
25. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):2007-12.
26. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt 1):1305-11.
27. Rutkowski MP, Klanke CA, Su YR, Reif M, Menon AG. Genetic markers at the leptin (OB) locus are not significantly linked to hypertension in African Americans. *Hypertension*. 1998;31(6):1230-4.