

Desequilíbrio Autonômico e Síndrome Metabólica: Parceiros Patológicos em uma Pandemia Global Emergente

Autonomic Dysregulation and the Metabolic Syndrome: Pathologic partners in an emerging global pandemic

Heno Ferreira Lopes e Brent M. Egan

Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração – FMUSP, Departments of Medicine & Pharmacology - Medical University of South Carolina - São Paulo, Brasil - Charleston, South Carolina, USA

Nesta revisão, será examinada a importância do sistema nervoso autônomo na fisiopatologia e complicações da síndrome metabólica. A síndrome metabólica significa a constelação de fatores de risco relacionados com a resistência a insulina e obesidade com padrão de distribuição de gordura central. Enquanto a síndrome da resistência a insulina tem chamado a atenção nas três últimas décadas, a síndrome metabólica ganhou mais evidência após a publicação e revisão do World Health Organization's Expert Committee Report (WHO) no diagnóstico e classificação do diabetes melito em 1998 e das diretrizes do National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III) nos Estados Unidos em 2001¹⁻³. Embora as definições sejam de certa forma diferentes, ambas predizem um aumento significativo no risco de doença coronária e doença cardiovascular como um todo⁴⁻⁶.

A síndrome metabólica afeta uma proporção substancial de adultos nas sociedades que ingerem calorias em excesso, usam aparelhos que facilitam o trabalho e cuja atividade de lazer é de forma passiva. A síndrome metabólica está sujeita a tornar-se uma pandemia uma vez que a obesidade vem crescendo de forma assustadora com o envelhecimento

da população do mundo⁷. O preço resultante da síndrome metabólica para a saúde e para a economia é muito alto e tem o potencial para produzir uma devastação que pode superar o maior conflito armado. Esta revisão tem como principal foco a participação do sistema nervoso simpático na síndrome e atenta para prover um conjunto de informações e direcionar os esforços de forma racional para prevenir efetivamente e tratar as consequências na saúde do aumento crescente da prevalência da síndrome metabólica.

Síndrome metabólica

Definição

As definições de síndrome metabólica pelo WHO e pelo ATP III não são semelhantes¹⁻³ (tab 1).

Fatores de risco associados

A síndrome está associada com hiperinsulinemia pós-prandial, resistência a insulina na redução de glicose e dos ácidos graxos, maior densidade e número de partículas de LDL-colesterol⁸, HDL-colesterol baixo e partículas de HDL-colesterol

Definição WHO (hiperinsulinemia jejum ou regulação glicose alterada e >2 outros fatores)	Definição ATP III (≥3 dos 5 fatores de risco)
Também (a) insulina de jejum no quartil superior para não-diabéticos ou	Circunferência do abdome
(b) glicemia de jejum ≥110 mg/dl e ≥2 dos seguintes	>102 cm para homens
Pressão arterial sistólica ≥140 e/ou diastólica ≥90 mm Hg	>88 cm para mulheres
Dislipidemia: Triglicérides >150 mg/dl ou HDL <35 para homens ou <39 mg/dl para mulheres	Pressão arterial
Obesidade central relação cintura quadril >0,90 para homens ou >0,85 para mulheres e/ou IMC >30 kg/m ²	≥130 mmHg sistólica e/ou
Microalbuminúria (≥20 µg/min ou albumina/creatinina ≥30 mg/g)	≥85 mmHg diastólica
	Glicose plasmática
	≥110 mg/dl
	Triglicérides
	>150 mg/dl
	HDL-colesterol
	<40 mg/dl para homens
	<50 mg/dl para mulheres

Tabela 1 - Critérios clínicos para definir a síndrome metabólica

Correspondência: Heno Ferreira Lopes •

Unidade de Hipertensão do InCor - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Sala 8 B II - 05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: hiphen@incor.usp.br

Recebido em 05/09/05 • Aceito em 08/09/05

Artigo de Revisão

	Homens		Mulheres	
	<55	>55	<55	>55
Prevalência, %	23%	41%	13%	26%
Fatores de risco, média ± dp	1,7±1,2	2,1±1,2	1,0±1,1	1,6±1,2

Tabela 2 - Prevalência de síndrome metabólica em 8 estudos europeus de acordo com critérios da WHO

Prevalência de Síndrome Metabólica, %

Categoria	IMC, kg/m ²	Homens	Mulheres
Peso normal	<25,0	4,6%	6,2%
Sobrepeso	25,0 – 29,9	22,4%	28,1%
Obesos	>30	59,6%	50,0%

Tabela 3 - Prevalência estimada de síndrome metabólica usando a definição do ATP III entre homens e mulheres com peso normal, sobrepeso e obesidade no NHANES III¹¹

com tendência a ser menores. A obesidade e a síndrome metabólica estão relacionadas com alto nível de marcadores/fatores inflamatórios, incluindo interleucinas, TNF- α , proteína C-reativa⁹, e defeitos na fibrinólise, tais como o aumento do plasminogen activator inibitor-1 (PAI-1)¹⁰ e estresse oxidativo aumentado^{11,12}. Outras evidências sugerem que a síndrome metabólica está associada com a microalbuminúria¹³, anormalidades na regulação autonômica cardiovascular e com ativação de um ou mais componentes do eixo do sistema-renina-angiotensina. Vários fatores contribuem com a síndrome metabólica. O sistema nervos autonômico parece exercer papel importante em vários aspectos da síndrome, incluindo a fisiopatologia e complicações¹⁴.

Prevalência: Definição da WHO

Os critérios da WHO para a síndrome metabólica foram aplicados para oito coortes diferentes na Europa e a prevalência da síndrome determinada para homens e mulheres com idade entre 40-55, anos e para aqueles com mais de 55 anos². A prevalência de acordo com a idade e sexo está sumariada na tabela 2.

Definição do NCEP/ATP III

A prevalência da síndrome metabólica ajustada para a idade gerada a partir dos dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey in the U.S. (NHANES III) in 1988–1994, usando os critérios do ATP III, é de 23,7%, ou aproximadamente 47.000.000 de adultos¹⁵. Apesar do ATP III não ter usado o índice de massa corpórea (IMC, kg/m²) para definir a síndrome metabólica esta tem relação muito forte com o IMC em homens e mulheres, conforme sumariado na tabela 3¹⁶.

Tendência futura na prevalência

A síndrome metabólica atingiu proporções de epidemia e provavelmente vai se tornar endêmica nos próximos anos, em razão do aumento rápido na prevalência de obesidade magnificada por duas fortes tendências demográficas:

Risco em dez anos	DM	HA	D. Cardíaca	AVC
18,5-21,9	1,0	1,0	1,0	1,0
22,0-24,9	1,8	1,5	1,1	1,1
25,0-29,9	5,6	2,4	1,7	1,3
30-34,9	18,2	3,8	2,2	2,1
>35,0	41,2	4,2	2,4	2,5

Tabela 4 - Risco relativo para diabetes, hipertensão, doença cardíaca e AVC na próxima década em homens inicialmente livres de doença estratificados de acordo com o IMC²²

Prevalência de obesidade, tendências e riscos associados à saúde. Os riscos da obesidade incluindo a hipertensão, diabetes e incremento no risco cardiovascular e de doenças renais foram descritos há mais de oitenta anos¹⁷. Estudos subseqüentes mostraram que a obesidade, especialmente a obesidade central ou abdominal, está associada com hipertensão, frequência cardíaca alta, hiperinsulinemia e resistência a insulina com metabolismo de carboidratos e lipídicos anormais^{14,18,19}. Essa síndrome está associada com morbidade e mortalidade cardiovascular prematura, incluindo morte súbita^{7,8}. Apesar da recente explosão das informações a respeito do risco associado com o excesso de peso, a epidemia de sobrepeso (IMC entre 25 – 30 kg/m²) e obesidade (IMC >30 kg/m²) continua expandindo em proporções imprevisíveis.

A prevalência de obesidade ajustada para a idade nos Estados Unidos aumentou de 22,9% no levantamento de 1988-1994 para 30,5% no levantamento de 1999-2000²⁰. A prevalência de sobrepeso aumentou no período de 1994 para 2000 de 55,9% para 64,5%. Uma pesquisa recente nos Estados Unidos sugere que a prevalência de obesidade aumentou mais no ano de 2001 do que no de 2000²¹. Esse rápido aumento da taxa de obesidade também tem ocorrido em países em desenvolvimento como o Brasil. A presença de obesidade em indivíduos sem risco e sem doença cardiovascular está associada com aumento importante do risco relativo para doença cardiovascular na década subseqüente, especialmente em homens (tab. 4)²². A epidemia de obesidade tem atingido jovens adultos e crianças não só nos países economicamente desenvolvidos, mas também nas economias emergentes no mundo inteiro⁷. De fato, a epidemia de obesidade está crescendo de forma rápida nesses novos alvos (países emergentes).

Tendo em vista a forte relação entre obesidade, síndrome metabólica (tab. 2) e o desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular e eventos na próxima década entre os indivíduos

com sobrepeso e adultos obesos sem risco ou doença, a magnitude da síndrome metabólica e os problemas de saúde a ela relacionados vão atingir proporções catastróficas.

Envelhecimento

A média da idade da população está aumentando rapidamente na maior parte do mundo e a taxa de nascimento está diminuindo. Nos Estados Unidos, o número de adultos com sessenta anos ou mais está projetado para 35 milhões entre o ano 2000 e 2022, enquanto a projeção para o número de indivíduos com idade entre 30-49 é de uma redução de aproximadamente dois milhões²³. A prevalência de síndrome metabólica é idade-dependente. Entre adultos americanos com idade entre 20-29 anos, cerca de 7% preenchem critérios do ATP III para a síndrome metabólica¹⁰. A prevalência de síndrome metabólica aumenta para 40% ou mais entre os americanos adultos com idade de sessenta anos ou mais. Logo, o número absoluto de americanos adultos com síndrome metabólica é provável que aumente mais de doze milhões de indivíduos em razão apenas do aumento da idade entre 2000 e 2022.

Tendências étnicas - Obesidade, o maior controlador da síndrome metabólica, ocorre mais frequentemente entre os hispânicos e africanos do que entre caucasianos nos Estados Unidos. Essas diferenças demográficas se estendem para as crianças, nas quais obesidade e problemas de saúde relacionados estão aumentando para próximo do dobro da taxa nessas populações consideradas de alto risco, comparado com os caucasianos^{24,25}. Em vista do rápido aumento nas minorias étnicas nos Estados Unidos, a prevalência da síndrome metabólica e suas complicações está destinada a aumentar dramaticamente nos anos seguintes na ausência de estratégias efetivas, culturalmente apropriadas e baseadas na população para promoção da saúde.

Significado clínico: Impacto na doença arterial coronária (DAC), doença cardiovascular (DCV) e mortalidade geral. O significado clínico da síndrome metabólica não é definido pela prevalência, mas sim pelo impacto na saúde e nos gastos com ela. A síndrome metabólica, definida pelo WHO e pelo ATP III na tabela 1, está associada com risco significativamente maior para mortalidade por DAC, DCV e mortalidade geral^{5,6}. Quando os critérios do WHO e do ATP III foram aplicados em uma população de homens finlandeses seguidos de 1989 a 1998, uma importante relação positiva foi encontrada com mortalidade por DAC, DCV e com mortalidade geral (tab. 5)⁵.

Mortalidade	Definição do WHO	Definição do ATP III
DAC	2,9 (1,2 – 6,8)	4,2 (1,6 – 10,8)
DCV	2,6 (1,4 – 5,1)	2,5 (1,1 – 5,8)
Todas as causas	1,9 (1,2 – 3,0)	2,0 (1,1 – 3,6)

**Dados indicam a taxa de risco relativo e intervalo de confiança de 95% para indivíduos com a síndrome metabólica ajustados para a idade, ano do exame, LDL-colesterol, tabagismo e história familiar de DAC¹⁸.*

Tabela 5 - Impacto da síndrome metabólica na mortalidade por DAC, DCV e por todas as causas*

Impacto econômico

O custo isolado com obesidade nos Estados Unidos foi estimado em 46-68 bilhões de dólares no ano de 1990, aumentou para 99 bilhões de dólares em 1995 e tem excedido possivelmente esse valor anualmente²⁶. Enquanto obesidade acelera doenças degenerativas da articulação e aumenta câncer de mama, útero, próstata e coluna²⁷, a maior parte do gasto excessivo atribuído à obesidade é gerado por fatores de risco cardiovascular e eventos, isto é, relacionados com a síndrome metabólica²⁸.

Tendo em vista a prevalência, as tendências futuras, o impacto clínico e o significado econômico da síndrome metabólica, essa desordem constitui grande problema de saúde no momento e esse problema continua em crescimento. Esforços futuros para identificar os mecanismos e conseqüências da disfunção simpática na síndrome metabólica poderão fornecer idéias para os avanços terapêuticos e melhorar o risco cardiovascular aumentado e suas conseqüências. Agora vamos explorar a literatura que relaciona sistema nervoso simpático, obesidade e síndrome metabólica.

Sobrepeso, obesidade, ação e dinâmica da insulina

O índice de massa corpórea e a dinâmica e ação da insulina estão interligados¹. Por exemplo, entre italianos, hiperinsulinemia e resistência a insulina afeta apenas ~10% do indivíduos com IMV < 25 kg/m², mas 60% ou mais dos indivíduos com IMC ≥ 35 kg/m²²⁹. Em alguns grupos étnicos, como os asiáticos e afro-americanos, o risco para resistência a insulina e várias facetas da síndrome metabólica começa enquanto o IMC ainda está abaixo de 25 kg/m²^{30,31}.

Embora os riscos da obesidade para a saúde tenham sido percebidos somente mais recentemente por muitos médicos e cientistas, o impacto adverso tem sido aparente por pelo menos oitenta anos⁷. O reconhecimento da epidemia de obesidade no mundo nas últimas décadas tem contribuído para uma explosão no interesse científico e descobertas. As idéias criadas pela intensificação das investigações surgem desde as observações em epidemiologia clínica aos experimentos com células e biologia molecular. Uma amplitude similar do inquérito científico tem aumentado o nosso entendimento da participação do sistema nervoso simpático na síndrome metabólica ou síndrome da resistência a insulina.

Nesta revisão, pretende-se sintetizar informações da comunidade para a beira do leito e bancada para futura elucidação da ativação simpática subjacente na patogênese, e as conseqüências metabólicas e cardiovasculares entre indivíduos com a síndrome da resistência a insulina. Evidências sugerem que anormalidades na regulação neurogênica estão dirigidas em parte para várias facetas da síndrome, e que o aumento do tônus simpático pode contribuir para a dimensão da síndrome metabólica e as complicações associadas com os órgãos-alvo. Conseqüentemente, o melhor entendimento das causas e conseqüências da hiperatividade simpática na síndrome metabólica poderá aumentar os esforços para uma prevenção mais efetiva e melhor manuseio dessa condição e complicações relacionadas. Iniciamos essa discussão com uma breve visão geral da epidemiologia da obesidade e resistência a insulina.

Função simpática na obesidade

A obesidade não é uma desordem homogênea. Em animais e homens, evidências de hipofunção e hiperfunção simpática já foram demonstradas³². Coletivamente, a literatura sugere fortemente a hiperativação simpática em um subgrupo substancial de indivíduos. Vários estudos fornecem pistas na patogênese e conseqüências da hiperatividade simpática na obesidade (fig. 1).

Em um subgrupo de indivíduos obesos, o tônus simpático está aumentado em órgãos-chave na obesidade, incluindo rim, músculo esquelético e vasos periféricos³³⁻³⁵. Evidências para o aumento do tônus simpático para o coração em humanos são menos fortes, especialmente nos obesos normotensos³³. Distúrbios no controle autonômico da variabilidade da frequência cardíaca, incluindo diminuição do tônus vagal, com ou sem aumento no tônus simpático, estão bem documentados^{36,37}. Ativação simpática em vários locais-alvo parece ter importante papel na patogênese da resistência a insulina relacionada com obesidade^{38,39}, hipertensão⁴⁰⁻⁴³, ativação do sistema renina-angiotensina⁴³⁻⁴⁵ e morte súbita³⁶. Vamos agora explorar as evidências de vários estudos em animais e humanos documentando que a atividade do sistema nervoso simpático está ativada com obesidade e resistência a insulina.

Evidências da ativação simpática com obesidade e resistência à insulina. Estudos em animais

Evidências de hipofunção e hiperfunção simpática já foram demonstradas em modelos animais de obesidade³². De fato,

hipofunção simpática parece estar relacionada com baixa taxa metabólica que contribui para a obesidade em roedores⁴⁶. Em animais saudáveis, obesidade induzida pelo excesso de alimento está associada com ativação simpática e hipertensão^{40,47}. A ativação simpática é induzida precocemente pela superalimentação e revertida com a perda de peso. O aparecimento das modificações do simpático induzidas pela alimentação parece preceder e desencadear alterações na atividade do sistema renina-angiotensina^{40,43}. Em alguns desses modelos, hipertensão é prevenida ou revertida por agonistas dos receptores α -2 centrais ou pelo bloqueio combinado dos receptores α -1 e beta-adrenérgicos⁴⁰⁻⁴². Achados de estudos experimentais têm provido informações para os mecanismos pelos quais a obesidade e a resistência a insulina ativam o sistema nervoso simpático e contribui para o risco de doença cardiovascular. Os resultados dos estudos indicam que a relação entre obesidade, resistência a insulina e função simpática é complexa e parece ser modificada por fatores genéticos e ambientais⁴⁸.

Em ratos normotensos, dieta rica em sacarose, mesmo na ausência de aumento de peso, induz resistência a insulina e hipertensão, que é atenuada por agonistas α -2 adrenérgicos de ação central⁴⁹. Em ratos e cães, a hipertensão induzida por dietas ricas em sacarose ou gordura é abolida pela clondina, enquanto a hiperinsulinemia é afetada de forma variável^{40,49}.

Estudos em humanos

Catecolaminas no plasma e urina, *turnover* de norepinefrina sistêmico ou regional e registro direto do nervo ou microneurografia

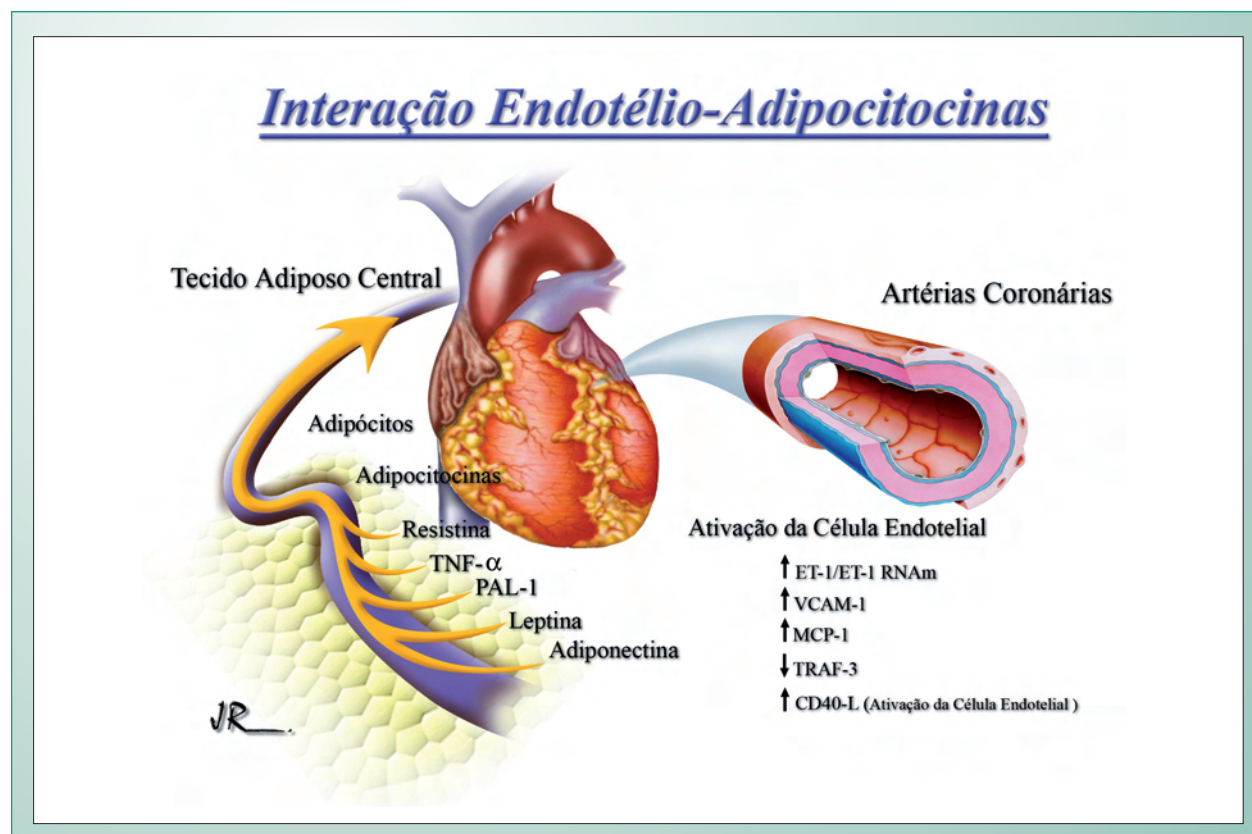


Fig. 1 - Participação das adipocitocinas nos mecanismos da aterosclerose.

são usados para medir atividade simpática em humanos. Todos esses métodos têm fornecido evidências para hiperfunção simpática entre indivíduos obesos e com síndrome metabólica.

Catecolaminas plasmática – Vários estudos identificaram catecolaminas aumentadas em indivíduos obesos, particularmente aqueles com pressão arterial elevada⁵⁰. Além disso, a perda de peso está associada com a redução relativamente rápida de norepinefrina plasmática, a qual correlaciona com a queda na pressão arterial que acompanha o balanço negativo de calorías⁴³. Estudos demonstraram que norepinefrina plasmática está elevada em crianças obesas com pressão arterial elevada e é um fator preditor da queda da pressão arterial que ocorre com a restrição de sal⁵¹. Esses dados sugerem que hiperatividade simpática contribui para retenção de sódio e o aumento da pressão arterial em crianças obesas, uma impressão consistente com evidências dos estudos relacionados com o *turnover* regional de catecolaminas em adultos obesos³³.

Estudos de cinética regional de norepinefrina – Esler e cols., usando a cinética regional de norepinefrina, identificaram aumento na atividade simpática para o coração e rins em pacientes hipertensos^{33,52}. A ativação simpática provavelmente exerce papel importante na patogênese da hipertensão nesses indivíduos. Embora a patogênese da ativação simpática não esteja totalmente elucidada, estudo em pacientes hipertensos identificou o aumento do *turnover* de norepinefrina no cérebro, o que pode explicar o aumento do tônus simpático para coração e rins⁵².

Usando o *turnover* regional de norepinefrina, foi identificada atividade simpática aumentada para os rins em indivíduos obesos normotensos e hipertensos³³. Uma vez que o rim é de fundamental importância para o controle da pressão arterial⁵³, a interpretação para a hiperatividade simpática em obesos normotensos é difícil e complexa. Obesidade está associada com expansão de volume, e a hiperatividade simpática renal pode participar na manutenção da expansão de volume em condições de normotensão na presença da vasodilatação renal que ocorre no paciente obeso. Se a atividade simpática resulta em maior retenção de sódio e expansão de volume do que pode ser balanceado pelo efeito natriurético da vasodilatação renal, logo, maior pressão arterial vai ser necessária para manter a homeostase sódio-volume, o que resulta em hipertensão.

Baseado em estudos usando *turnover* de norepinefrina, o tônus simpático para o coração não parece estar elevado em obesos normotensos e está modestamente elevado em obesos hipertensos³³. Baseado nesses estudos usando cinética de norepinefrina, diferenças regionais na função do simpático emergem entre obesidade, hipertensão e na combinação das duas.

Atividade do nervo simpático muscular (ASNM) – A ASNM é mais alta em obesos normotensos e obesos hipertensos do que normotensos não-obesos⁵⁴. Grassi e cols. mostraram que a perda de peso em obesos normotensos reduziu a ASNM, reduziu a norepinefrina plasmática, melhorou a sensibilidade barorreflexa e o consumo de glicose⁵⁵.

As modificações na ASNM e no consumo de glicose podem estar relacionadas. Em estudo envolvendo hemodinâmica regional realizado por Jamerson e cols. foi encontrada uma

relação inversa entre o tônus vascular alfa-adrenérgico e o consumo de glicose pela célula mediado pela insulina³⁹. Logo, é tentadora a especulação de que o aumento da ASNM em obesos normotensos aumenta a vasoconstrição e contribui para a piora do transporte de glicose mediado pela insulina. Enquanto a vasoconstrição de qualquer origem tem sido implicada na resistência a insulina⁵⁶, o efeito da vasoconstrição alfa-adrenérgica no consumo da glicose parece mais adverso que a vasoconstrição induzida pela angiotensina³⁹. Entretanto, a marcada redução na ASNM com a perda de peso em obesos normotensos poderia ter reduzido a vasoconstrição alfa-adrenérgica e melhorado o consumo de glicose mediado pela insulina.

A separação do efeito da restrição calórica do efeito da perda de peso na ASNM em indivíduos obesos é algo desafiador. Parece que a perda de peso significativa é necessária e não apenas a redução do consumo de calorías. Após três dias de dieta para causar fome em mulheres, a ASNM não se modificou. Entretanto, medidas obtidas por Andersson e cols. quando as mulheres perderam 7% do peso inicial mostrou uma redução significativa na ASNM⁵⁷.

Há relatos de que a ASNM é maior em homens do que em mulheres. Em estudos realizados para avaliar essa diferença relacionada ao gênero, Jones e cols. examinaram a relação da gordura do corpo com ASNM em homens e mulheres⁵⁸. A ASNM era mais fortemente correlacionada com a gordura central do que a periférica. A gordura central ou padrão de gordura do sexo masculino está associada com maior grau de hiperinsulinemia, resistência a insulina, hipertensão, diabetes e doença arterial coronária do que a gordura periférica e padrão de distribuição feminino^{19,59}. O dimorfismo sexual acentuado na distribuição da gordura está presente em adultos jovens e reduz à medida que as mulheres ganham peso e apresentam distribuição centrípeta da gordura com o aumento da idade⁶⁰. Além disso, sobrepeso é mais fortemente relacionado com hipertensão em homens do que mulheres com idade < 45 anos⁶¹. Esses achados relacionando ASNM com padrão de obesidade, observados na literatura, aumentam a possibilidade de que maior ativação simpática entre indivíduos com obesidade abdominal contribui para a propensão desses para hipertensão, resistência a insulina e diabetes.

Obesidade e hipertensão têm efeitos separados e adicionais na ASNM. Em estudos feitos por Grassi e cols., ASNM foi similarmente elevada em torno de 40%-50% em hipertensos magros e normotensos obesos, comparados com normotensos magros⁵⁴. Em hipertensos obesos, ASNM foi quase o dobro que os normotensos magros, sugerindo que os efeitos da obesidade e hipertensão na ASNM fossem aproximadamente aditivos. Esses investigadores mostraram que modificações reflexas da ASNM decorrentes da modificação da pressão arterial estavam comprometidos em obesos normotensos comparados com normotensos magros e hipertensos magros. Os defeitos no barorreflexo mediados por alterações na ASNM foram maiores nos hipertensos obesos do que nos obesos normotensos. Esses achados são indicativos de que a obesidade está associada com aumento da ASNM, assim como com a piora da regulação da ASNM pelos barorreceptores. Essas anormalidades da ASNM em indivíduos obesos são ampliadas na presença concomitante da hipertensão.

Artigo de Revisão

Análise espectral – Pacientes obesos são mais suscetíveis a apresentar arritmias ventriculares e morte súbita do que os indivíduos magros⁶². Vale salientar que alterações do controle simpático e parassimpático da frequência cardíaca são maiores em mulheres com obesidade visceral do que mulheres com obesidade na extremidade inferior do corpo⁶². Além disso, perda de peso resultante de restrição calórica melhora o tônus parassimpático para o coração durante a noite e reduz a relação do tônus simpático/parassimpático do coração durante o dia sem modificar a frequência cardíaca de repouso⁶³. Embora esta revisão tenha como foco principal o sistema nervoso simpático, a obesidade está associada com anormalidades da função do parassimpático que pode ser clinicamente relevante. Várias alterações autonômicas associadas com a obesidade melhoram com a perda de peso.

Potenciais mecanismos que podem contribuir para a ativação simpática na obesidade

A literatura implica vários fatores na ativação simpática que ocorre com a obesidade. Uma vez que a obesidade é uma condição heterogênea, a contribuição relativa desses fatores pode variar baseado na modificação de outros fatores biológicos, genéticos e o ambiental. Agora, evidências para vários fatores que podem aumentar a atividade simpática na obesidade serão analisadas. Essa lista não tem a intenção de ser exclusiva e outros fatores podem participar.

Insulina – Uma literatura extensa em animais e humanos indica que elevação na insulina plasmática, até mesmo dentro dos valores fisiológicos, ativa o sistema nervoso simpático. De fato, teorias ligando hiperinsulinemia e resistência a insulina com a hipertensão são baseadas na premissa que potenciais efeitos pressores da insulina são mantidos – por exemplo, ativação simpática e retenção de sódio pelo rim –, enquanto potenciais efeitos depressores são reduzidos – por exemplo, vasodilatação –, um debate que excede o escopo desta revisão.

Uma série de experimentos de Anderson e cols. na Universidade de Iowa tem mostrado que hiperinsulinemia euglicêmica aumenta ASNM similarmente em jovens saudáveis e indivíduos idosos, assim como nos indivíduos com hipertensão limítrofe^{64,65}. Apesar das diferenças na ação da insulina e vasodilatação periférica, a pressão arterial não aumenta durante curto período em nenhum desses grupos. Em outros estudos, ASNM correlaciona mais fortemente com IMC ($n = 37$, $r = 0,67$, $p < 0,001$) e gordura total do corpo ($r = 0,64$, $p < 0,001$) e menos fortemente com insulina plasmática ($r = 0,34$, $p < 0,04$)⁶⁶. Esses dados sugerem que hiperinsulinemia pode contar somente para uma pequena porção da ativação simpática observada na obesidade. Entretanto, em contraste com relatos de outros investigadores, esse grupo observou que indivíduos obesos são resistentes ao efeito da insulina para aumentar a ASNM, mas são igualmente responsivos para outros estímulos que aumentam a ASNM. Coletivamente, as evidências sugerem que insulina contribui para, mas provavelmente não explica totalmente, a ativação simpática que ocorre na obesidade.

Leptina – Vários estudos documentaram que a leptina induz ativação do simpático em animais e humanos. Leptina, similar à insulina, tem ações que são potencialmente pressoras e

outros efeitos que são depressores⁴⁸. Por exemplo, leptina age diretamente no rim aumentando a excreção renal de sódio e a produção de óxido nítrico, o que pode resultar na queda da pressão arterial. Leptina também aumenta o tônus simpático no rim, nas adrenais e no coração, o que pode aumentar a pressão arterial. Enquanto a infusão de leptina a curto prazo em animais tipicamente não aumenta a pressão arterial, infusão de leptina a longo prazo tem efeito pressórico. Ao passo que infusões de leptina a curto prazo são natriuréticas, a retenção de sódio emerge com a redução no fluxo de sangue renal e aumenta a resistência vascular renal durante infusões prolongadas. Essas e outras evidências implicam a leptina em alguns modelos de hipertensão associada à obesidade. Embora a insulina e a leptina possam ativar o sistema nervoso simpático, o padrão regional da ativação simpática com esses dois peptídeos são diferentes. Além disso, em humanos, em análise multivariada a ASNM parece ser mais relacionada com leptina plasmática do que insulina⁶⁷.

Ácidos graxos não-esterificados (AGNE) – Ácidos não-esterificados ou ácidos graxos livres são, em geral, elevados em indivíduos com a síndrome metabólica e são menos responsivos à supressão pela insulina^{68,69}. Ácidos graxos elevados são fortemente implicados nas anormalidades do metabolismo da glicose e lipídios que acompanham a resistência a insulina^{70,71}. Até a década passada, anormalidades no metabolismo dos AGNE não estavam relacionadas com a ativação simpática e regulação cardiovascular.

Em *minipigs*, o aumento nos AGNE resultante da infusão de intralipid, uma fonte de triglicérides, e heparina, que ativa a lipoproteína lipase e acelera a hidrólise de ácidos graxos dos triglicérides, induz vasoconstrição e aumenta a pressão arterial⁷². Em ratos normotensos, a infusão de oleato na veia portal induz ativação simpática e aumento da pressão arterial. A resposta pressórica induzida pelo oleato é bloqueada por antagonistas do receptor α -1 adrenérgico⁷³. Em cães, a infusão de oleato não induziu ativação simpática ou resposta pressora⁷⁴. Em humanos, o aumento de AGNE ao dobro durante infusão de intralipid e heparina resultou no aumento da pressão arterial de ~ 12 - $14/6$ - 8 mmHg em um período de quatro horas⁷⁵. Apesar do aumento da pressão arterial, a frequência cardíaca aumentou ~ 8 bpm, o que consiste na ativação neurogênica. Em outro estudo, a infusão de intralipid e heparina também piorou a vasodilatação endotélio-dependente e aumentou a reatividade pressórica mediada pelo receptor α -1 adrenérgico^{76,77}. Esses dois efeitos podem estar ligados, uma vez que o óxido nítrico parece atenuar a vasoconstrição mediada pelo receptor alfa-adrenérgico⁷⁸. Um ou mais dos efeitos dos AGNE pode explicar a associação independente desses como preditores de futura hipertensão no estudo prospectivo Paris⁷⁹.

Uma elevação dos ácidos graxos plasmáticos em humanos também piora a sensibilidade barorreflexa⁸⁰, enquanto ocorre o aumento do controle simpático e piora do controle do parassimpático da variabilidade da frequência cardíaca⁸¹. Uma vez que menor variabilidade da frequência cardíaca está associada com maior taxa de mortalidade, essas observações podem prover um potencial mecanismo ligando o aumento de ácidos graxos com morte súbita no estudo prospectivo Paris⁸².

Citocinas – A relação entre citocinas e ativação simpática na obesidade é especulativa. Entretanto, os adipócitos produzem uma variedade de citocinas inflamatórias na proporção dos seus volumes (fig. 2). Obesidade está associada com o aumento de vários desses peptídeos pró-inflamatórios⁸³. Pacientes com insuficiência cardíaca e aqueles com apnéia do sono têm citocinas e atividade simpática aumentadas, o que implica uma associação mas não necessariamente uma relação causal^{84,85}.

Triiodotironina – A relação T3 ativo/T3 reverso está associada com o consumo calórico, especialmente carboidrato. A relação T3 ativo/T3 reverso aumenta rapidamente com a superalimentação e cai com o jejum⁸⁶. Similarmente, superalimentação está associada com aumento e privação de calorias e com redução na atividade simpática como descrito previamente. Enquanto essa associação aumenta a possibilidade de uma ligação causal, as evidências ligando excesso de hormônio da tireóide (T4) com ativação simpática são variáveis com outras que sugerem inibição do simpático com hipertireoidismo. Estudos futuros serão úteis para determinar se os efeitos de T4 e T3 na função autonômica são similares.

Eicosanóides – O tecido adiposo produz vários peptídeos e outras moléculas, que podem estar aumentadas entre indivíduos obesos⁸⁷. Produtos eicosanóides modulam a atividade autonômica⁸⁸ de forma significante na clínica⁸⁹. Logo, anormalidades no metabolismo dos eicosanóides na obesidade poderiam contribuir potencialmente para defeitos na ativação e inibição simpática.

Óxido nítrico – O óxido nítrico é um neurotransmissor e um autocóide local que modula a ativação simpática central e a vasoconstrição neurogênica periférica^{90,91}. A leptina aumenta o óxido nítrico e aumenta o tônus simpático⁴⁸. Inibição do óxido nítrico durante infusão exógena de leptina aumenta significativamente o tônus simpático, especialmente para o coração⁹².

Endorfinas – As endorfinas funcionam no nível central como moduladoras da atividade do sistema nervoso simpático, do apetite e da função dos glicocorticóides (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal)⁹³⁻⁹⁵. De fato, endorfinas parecem mediar os efeitos simpaticolíticos dos agonistas dos receptores α -2 e imidazolínicos⁹⁶. Em estudo em humanos a curto prazo, antagonistas opióides são potentes moduladores da atividade simpática⁹⁷. Os efeitos da endorfina/opióides na função simpática não são uniformes e parecem dependentes de locais específicos de ação e do subtipo de receptor ativado⁹⁸. Embora ainda de forma especulativa, anormalidades nas endorfinas podem contribuir para alterações na ingestão de energia relativa ao consumo, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e na função autonômica descritas na obesidade.

Neuropeptídeo Y – A ação do NPY no hipotálamo reduz o apetite e o fluxo simpático, enquanto o NPY no nível periférico aumenta a função simpática⁹⁹. Assim como as endorfinas, existem vários subtipos de receptores do NPY para mediar vários efeitos específicos nos tecidos. Enquanto o nível de NPY parece normal na obesidade, alterações nos níveis central e/ou

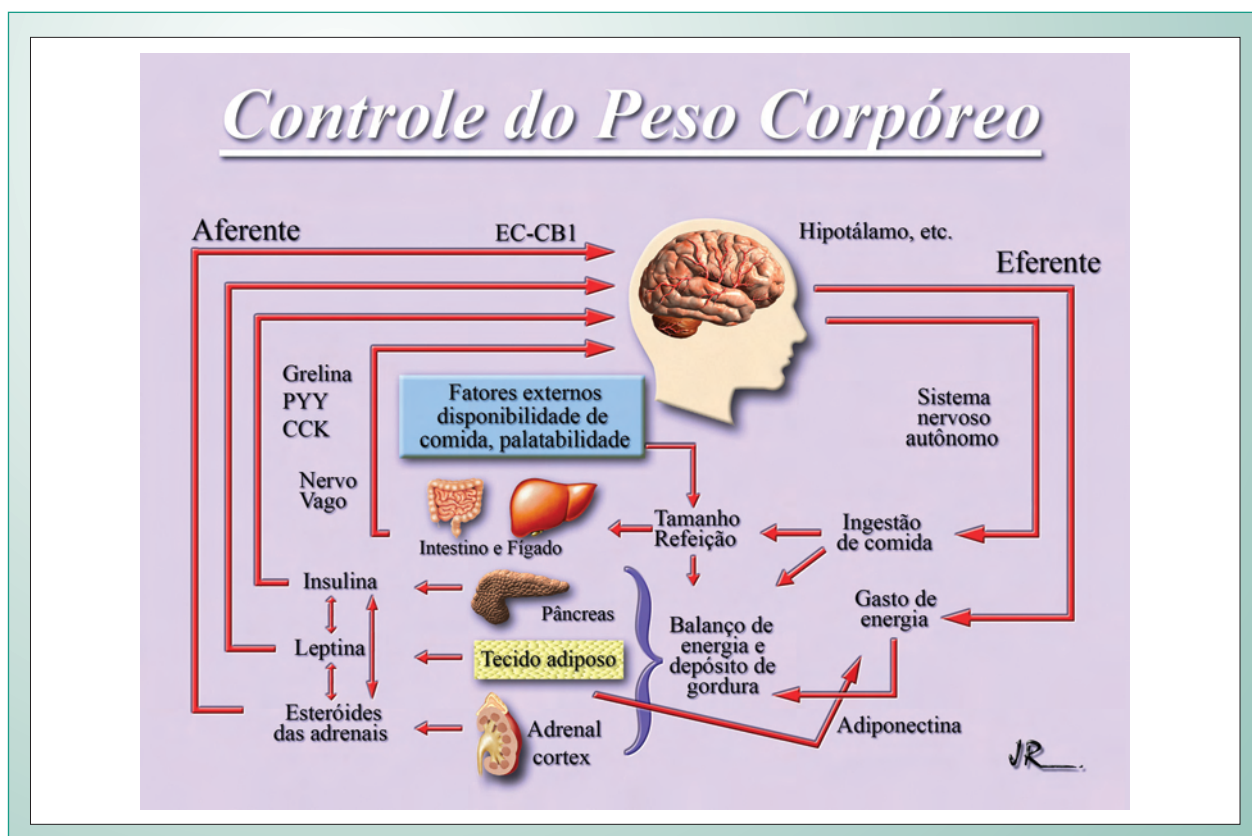


Fig. 2 - O peso é controlado por mecanismos retroativos.

Artigo de Revisão

periférico e ações centrais do NPY podem também contribuir para defeitos no *drive* autonômico e tônus.

Apnéia do sono – A apnéia do sono, diferente dos fatores citados previamente que podem participar na ativação neurogênica na obesidade, é uma condição médica e não um peptídeo ou uma molécula lipídica sinalizadora. Apnéia do sono é uma condição associada à obesidade que é comum, porém pouco reconhecida. Ela pode estar presente em aproximadamente 50% dos pacientes hipertensos^{85,100}. A apnéia do sono está associada com múltiplas alterações incluindo a resistência a insulina, hiperleptinemia, hipercitocinemia e ativação simpática¹⁰¹. Vários fatores já discutidos podem contribuir para a ativação adrenérgica em pacientes com apnéia do sono. Em adição, hipoxemia por meio da ativação dos quimiorreceptores periféricos e/ou efetores centrais, por exemplo, o C1 ou neurônios contendo catecolaminas na medula, podem exercer o principal papel na ativação simpática que ocorre na apnéia do sono¹⁰². Vale salientar que as imidazolininas, incluindo a clonidina, inibem a ativação simpática agindo nos neurônios C1¹⁰³. Então, a ativação desses receptores pela hipóxia pode potencialmente contribuir para hipertensão neurogênica nos pacientes obesos com apnéia do sono.

Conclusão

A obesidade emergiu como epidemia em todo o mundo, e os problemas de saúde relacionados com a síndrome metabólica têm acompanhado essa epidemia. Sem nenhum exagero, a epidemia mundial está sujeita a transformar-se em uma pandemia nos anos subsequentes. O significado clínico da síndrome metabólica é destacado pela associação com o risco aumentado de duas a quatro vezes de doença coronariana, de doenças cardiovasculares em geral e de mortalidade geral. O crescimento rápido da prevalência de obesidade, juntamente

com o envelhecimento da população e o aumento da proporção de grupos étnicos de alto risco aumentam a importância de estratégias efetivas para a prevenção primária da síndrome metabólica. Obesidade está associada com vários riscos para a saúde que podem ter impacto na estrutura e função de todo o sistema orgânico. Obesidade é uma condição heterogênea modulada por uma variedade de fatores genéticos, ambientais e relacionados ao desenvolvimento. A literatura indica que o sistema nervoso simpático está ativado em um subgrupo substancial de indivíduos e parece ter papel importante na resistência a insulina, hipertensão, taquicardia, complicações em órgãos-alvo e morte súbita, que ocorre precocemente e com mais frequência nos pacientes obesos. Evidências implicam a leptina e a hiperinsulinemia na ativação simpática relacionada com obesidade. De forma hipotética, outros fatores, como ácidos graxos, neuropeptídeo Y, eicosanóides e endorfinas, podem participar dessa ativação simpática. De modo especulativo, elevação de citocinas e aumento de triiodotironina podem ativar ou gerar o aparecimento da ativação simpática na obesidade. A apnéia do sono, que é uma complicação frequente e não reconhecida da obesidade, pode desencadear o aumento da atividade simpática por vários mecanismos. Apesar de não discutida nesta revisão, fatores comportamentais tais como ira suprimida e hostilidade podem contribuir potencialmente para alterações autonômicas em indivíduos obesos¹⁰⁴.

O principal objetivo desta revisão foi examinar as causas e conseqüências da ativação simpática na síndrome metabólica. Espera-se que ela contribua com melhor entendimento dos fatores que induzem a ativação simpática e as conseqüências dessa ativação nos indivíduos com resistência a insulina. Descobertas científicas e compreensão são componentes críticos para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas para reduzir pelo menos parte das devastadoras conseqüências da síndrome metabólica para a saúde e economia e evidências correntes indicam vários campos de pesquisa promissores.

Referências

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Part 1 - provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1998; 15: 539-53.
2. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28: 364-76.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
4. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 1070-7.
5. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288: 2790-6.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Meigs JB. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2002; 51 (suppl 2): A242.
7. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3 – 5 June 1997. World Health Organization, 1998.
8. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995; 75: 473-86.
9. Esposito K, Pontillo A, Di Pala C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 1799-804.
10. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 and insulin resistance. *Diab Metab Res Rev.* 2000; 16: 192-201.
11. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res.* 1999; 85: 753-66.
12. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Rad Biol Med.* 2000; 29: 1302-6.
13. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2003; 3: 80-6.
14. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003; 5: 247-54.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356-9.
16. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Hemsfield SB. The Metabolic Syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in

- the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 427-36.
17. Prebble WE: Obesity: Observations on one thousand cases. *Boston Med Surg J.* 1923; 88: 617-21.
 18. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995; 75: 473-86.
 19. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994; 74: 761-811.
 20. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999 – 2000. *JAMA.* 2002; 288: 1723-7.
 21. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289: 76-9.
 22. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1581-6.
 23. US Bureau of the Census and Money Magazine projections.
 24. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986–1998. *JAMA.* 2001; 286: 2845-8.
 25. Gidding SS, Falkner B. Are we losing the game? Cardiovascular health in minority children. *Ethnic Dis.* 2002; 12: 171-3.
 26. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obesity Research.* 1998; 6: 97-106.
 27. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Int Med.* 1985; 103 (6(part 2)): 1034-6.
 28. Quesenberry CP, Caan B, Jacobson A. Obesity, health services use, and health care costs among members of a health maintenance organization. *Arch Int Med.* 1998; 158: 466-72.
 29. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1166-73.
 30. Bunker CH, Ukoli FA, Matthews KA, Kriska AM, Huston SL, Kuller LH. Weight threshold and blood pressure in a lean black population. *Hypertension.* 1995; 26: 616-23.
 31. Bnerji MA, Faridi, N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 137-44.
 32. Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. The sympathetic nervous system and obesity: Role in aetiology and treatment. *Obesity Rev.* 2000; 1: 5-15.
 33. Esler M, Magdalena R, Wiesner G, Kaye D, Hasting J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 3045–3095.
 34. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000; 36: 538-42.
 35. Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased α -adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest.* 1987; 80: 812-17.
 36. Quillot D, Fluckiger L, Zannad F, Drouin P, Ziegler O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clin Autonomic Res.* 2001; 11: 79-86.
 37. Gao YY, Lovejoy, Spart An, Gray GA, Keys LK, Partington C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obesity Res.* 1996; 4: 55-63.
 38. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia.* 1988; 31: 415-20.
 39. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension.* 1993; 21: 618-23.
 40. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P, Rocchini AJ. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension.* 1999; 33 (part 2): 548-53.
 41. 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: 605-18.
 42. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive -effect of α - and β -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 694-8.
 43. Sower JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catania R, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension.* 1982; 4: 686-91.
 44. Esler M, Zweifler A, Randall O, Julius S, DeQuattro V. The determinants of plasma-renin activity in essential hypertension. *Ann Int Med.* 1978; 88: 746-52.
 45. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effects of salt restriction greater in subjects with risk factor clustering. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 886-93.
 46. Rothwell NJ. Central regulation of thermogenesis. *Crit Rev Neurobiol.* 1994; 8: 1-10.
 47. Carroll JF, Hunag M, Hester RL, Cockrell K, Mizelle HL. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension.* 1995; 26: 465-70.
 48. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art lecture: Obesity-induced hypertension: New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.* 1999; 33 (part 2): 537-41.
 49. Hwang I-S, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension.* 1987; 10: 512-16.
 50. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992; 19 (suppl 1): I67–I77.
 51. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Kath V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Méd.* 1989; 321: 580-85.
 52. Esler M, Ferrier C, Lambert G, Eisenhofer G, Cox H, Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension.* 1991; 17 (suppl III): III29-III35.
 53. Guyton AC: Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991; 252: 1813-16.
 54. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000; 36: 538-42.
 55. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve activity, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998; 97: 2037-42.
 56. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD: Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest.* 1990; 85: 1844-52.
 57. Andersson B, Elam M, Wallin BG, Björntorp P, Andersson OK. Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension.* 1991; 18: 783-9.
 58. Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution. *Am J Physiol.* 1996; 270: E363–E366.
 59. Stern M, Haffner S. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1986; 6: 123-9.
 60. Heitmann BL. Body fat distribution in the adult Danish population aged 35 – 65 years: An epidemiological study. *Internat J Obes.* 1991; 58: 535-45.
 61. MacMahon SW, Blacket RB, Macdonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens.* 1984; 2: 85-91.
 62. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. *Circulation.* 2001; 103: 513-19.
 63. Hirsch J, Leibel RL, Mackintosh R, Aguirre A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. *Am J Physiol.* 1991; 261: R1418-R1423.

Artigo de Revisão

64. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in health elderly versus young subjects. *Hypertension*. 1997; 29: 700-5.
65. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension*. 1992; 19: 621-7.
66. Wollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest*. 1993; 92: 147-54.
67. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC, Seals DR, Jones PP. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. *Internat J Obes*. 2000; 24: 1183-7.
68. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989; 83: 1168-73.
69. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YDI. Measurement of plasma glucose, free fatty acids, lactate, and insulin for 24 hours in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37: 1020-4.
70. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S. Effects of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest*. 1983; 72: 1737-47.
71. Cabezas MC, deBruin TWA, deValk HW, Shoulders CC, Jansen H, Erkelens DW. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1993; 92: 160-8.
72. Bülow J, Madsen J, Hojgaard L. Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scan J Clin Lab Invest*. 1990; 50: 291-6.
73. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, Watts SW, Webb RC. Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. *Am J Physiol*. 1997; 273: R324-R330.
74. Hildebrandt DA, Kirk D, Hall JE. Renal and cardiovascular responses to chronic increases in cerebrovascular free fatty acids. *Fed Proc*. 1999; 13: 780 (abstract and personal communication).
75. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol*. 2001; R280: 1674-9.
76. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1230-9.
77. Hastrup T, Stepiakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Lipids enhance α 1-adrenergic receptor mediated pressor reactivity. *Hypertension*. 1998; 32: 693-8.
78. Thomas GD, Sander M, Lau KS, Huang PL, Stull JT, Victor RG. Impaired metabolic modulation of alpha-adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95: 15090-5.
79. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, Warnet J-M, Claude J-R, Ducimetière P, et al. High free fatty acid concentration: An independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Internat J Epidemiol*. 1998; 27: 808-13.
80. Gadegebku CA, Dhandayuthapani A, Sadler JE, Egan BM. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. *Am J Hypertension*. 2002; 15: 479-85.
81. Paolisso G, Manzella D, Rosaria MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 723-30.
82. Jouven X, Charles M-A, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001; 104: 756-61.
83. Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, Emeis JJ, Tong PC, Ko GT, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome—an analysis by structural equation modeling. *Internat J Obes*. 2002; 26: 994-1008.
84. Maguri SR, Hauser R, Schwartz J, Williams PL, Smith TJ, Christiani DC. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation*. 2001; 104: 986-91.
85. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Loutsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1151-8.
86. O'Dea K, Esler M, Leonard P, Stockigt JR, Nestel P. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metabolism*. 1982; 31: 896-9.
87. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Hormone Metab Res*. 2000; 21: 485-99.
88. Brody MJ, Kadowitz PJ. Prostaglandins as modulators of autonomic nervous system. *Fed Proc*. 1974; 33: 48-60.
89. Stjärne L. Enhancement by indomethacin of cold-induced hypersecretion of noradrenaline in the rat in vivo by suppression of PGE mediated feedback control? *Acta Physiol Scand*. 1972; 86: 388-97.
90. Qadri F, Carretero OA, Scicli AG. Centrally produced nitric oxide in the control of baroreceptor reflex sensitivity and blood pressure in normotensive and hypertensive spontaneously hypertensive rats. *Jap J Pharmacol*. 1999; 81: 279-85.
91. Tanioka H, Nakamura K, Fujimura S, Yoshida M, Suzuki-Kusaba M, Hisa H, et al. Facilitatory role of NO in neural norepinephrine release in the rat kidney. *Am J Physiol*. 2002; 282: R1436-R1442.
92. Kuo JJ, Jones OB, Hall JE. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension*. 2001; 37 [part 2]: 670-6.
93. Konishi S, Tsunoo A, Otsuka M. Enkephalins presynaptically inhibit cholinergic transmission in sympathetic ganglia. *Nature*. 1979; 282: 515-16.
94. Paquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Boroluzzi L, Boschi S, Capelli M, et al. The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal fat distribution. *Metabolism*. 1992; 41: 763-7.
95. McCubbin JA, Surwit RS, Williams RB, Nemeroff CB, McNeilly M. Altered pituitary hormone response to naloxone in hypertension development. *Hypertension*. 1989; 14: 636-44.
96. Ramirez-Gonzalez MD, Tchakarov L, Garcia RM, Kunos G. β -endorphin acting on the brainstem is involved in the antihypertensive action of clonidine and α -methyl dopa in rats. *Circ Res*. 1983; 53: 150-7.
97. Bouloux P-M, Grossman A, Al-Damluji S, Bailey T, Besser M. Enhancement of the sympathoadrenal response to the cold-pressor test by naloxone in man. *Clin Sci*. 1985; 69: 365-8.
98. Rothman RB, Xu H, Char GU, Kim A, De Costa BR, Rice KC, et al. Phenylpiperidine opioid antagonists that promote weight loss in rats have high affinity for the κ 2B (enkephalin-sensitive) binding site. *Peptides*. 1993; 14: 17-20.
99. Balasubramaniam A. Clinical potential of neuropeptide Y family of hormones. *Am J Surg*. 2002; 183: 430-4.
100. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Current Hypertension Reports*. 2001; 3: 209-15.
101. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2000; 108: 396-402.
102. Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC 3rd, Stauss H, Unger T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1992; 1978-84.
103. Ries DJ, Morrison S, Ruggiero DA. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure: State of the art lecture. *Hypertension*. 1988; 11 [Suppl 1]: I8-I13.
104. Johnson EH. Interrelationships between psychological factors, overweight,