

A Participação do Tecido Adiposo Visceral na Gênese da Hipertensão e Doença Cardiovascular Aterogênica. Um Conceito Emergente

Sergio Girão Barroso, Virgínia Genelhu de Abreu, Emílio Antonio Francischetti

Rio de Janeiro, RJ

O conceito de que o excesso de tecido adiposo visceral está associado às complicações metabólicas e hemodinâmicas envolvidas em mecanismos que levam à doença cardiovascular aterogênica e hipertensão arterial não é recente. Em 1947, Vague¹ descrevia dois tipos de distribuição de gordura corporal: o andróide ou tipo masculino e o ginecóide exteriorizando características somáticas femininas. Quase 10 anos depois, o mesmo autor propõe que os diferentes tipos de obesidade se acompanhavam de riscos distintos de complicações, a obesidade andróide associando-se com maior frequência ao diabetes, gota e doença coronariana². Nos anos subseqüentes, a idéia básica de Vague foi comprovada por numerosos estudos prospectivos³⁻⁵. Por outro lado, várias linhas de pesquisa têm mostrado o envolvimento do tecido adiposo na fisiopatologia da hipertensão arterial e suas complicações⁶⁻⁸.

Atualmente as células adiposas não são tidas apenas como estruturas de proteção e sustentação, mas como um verdadeiro órgão dotado de intensa atividade endócrina e metabólica⁹. A descoberta da leptina, por exemplo, deixou claro que o tecido adiposo participa ativamente do controle do dispêndio energético e do apetite, através de seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático e função cardiovascular⁸.

A década de 90, porém, foi muito além da leptina quanto à caracterização de outras moléculas reguladoras da homeostase circulatória e energética expressas e secretadas pelos adipócitos. Mostrou que o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) estava aumentado no sobrepeso e obesidade graças à maior expressão de seu *RNA* no tecido adiposo¹⁰. Registrou que o angiotensinogênio tinha seus

níveis séricos elevados na obesidade devido à sua maior síntese pelos adipócitos, o que geraria mais angiotensina II e elevação da pressão arterial, seja pelos efeitos diretos do peptídeo sobre o rim, ou pela ativação simpática¹¹. Também, constatou-se que a angiotensina dos adipócitos participava da regulação da neurotransmissão simpática envolvida no controle do metabolismo lipídico, regulando o volume dessas células, controlando as enzimas do metabolismo de ácidos graxos e agindo como agente modulador do peso corporal¹².

O tecido adiposo secreta citocinas atuantes em mecanismos responsáveis pela sensibilidade à insulina, como é o caso do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)¹³, e moléculas de sinalização, recentemente identificadas, como a resistina e a adipsina - proteína estimuladora da acilação (ASP, *acylation stimulating protein*)^{14,15}. Além disso, a homeostase adequada do tecido adiposo pressupõe a participação de moléculas de glicose e ácidos graxos desenvolvendo intensa atividade metabólica¹⁶.

Em países afluentes a obesidade e o sobrepeso afetam quase a metade da população adulta, sendo responsáveis por 8 a 10% dos custos totais despendidos com a saúde¹⁷. Em nações em desenvolvimento, como o Brasil, a situação não é muito diferente, observando-se aumento expressivo da prevalência de obesidade na últimas décadas¹⁸. A obesidade, particularmente a obesidade visceral, é um sério problema de saúde pública, fazendo parte da síndrome cardiovascular dismetabólica ou síndrome X, que se caracteriza pela agregação de outros fatores de risco, que se associam fortemente a morbi-mortalidade cardiovascular¹⁹.

O objetivo da presente revisão é apresentar resultados de estudos que têm trazido mais luz às interassociações potenciais da regulação do metabolismo do tecido adiposo por proteínas, hormônios e peptídeos, muitos recentemente caracterizados no próprio tecido, com vista a entender melhor os mecanismos que levam ao aparecimento das complicações cardiovasculares e da hipertensão em indivíduos com excesso de adiposidade visceral.

Clinica de Hipertensão e Obesidade, Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental - Clinex e Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Correspondência: Emílio A. Francischetti - Rua Voluntários da Pátria, 329/603
22270-000 - Rio de Janeiro, RJ - E-mail: emilioaf@cardiol.br
Recebido para publicação em 6/4/01
Aceito em 8/8/01

Leptina, proteína lipostática com ações hemodinâmicas

Há muitos anos já se reconhecia que o fenótipo da obesidade se expressava pelo menos em quatro mutações de roedores: nos camundongos obesos (*ob/ob*), nos camundongos diabéticos (*db/db*), e em ratos geneticamente obesos: os agouti e os *Zuker* ou *fa/fa*²⁰. Os estudos clássicos de parabiose sugeriam que um fator circulante seria secretado em resposta ao aumento das reservas adiposas²¹. Coleman e cols.²⁰ admitiam que os camundongos *ob/ob* não produziam este fator e que camundongos *db/db*, embora o tivessem, não respondiam ao mesmo. Outros trabalhos apontavam haver uma falha na resposta a este fator em ratos *fa/fa*, à semelhança do que ocorre em animais *db/db*²², e resposta inadequada ao mesmo em ratos *agouti*²³.

A descoberta do gene *ob* em 1994, e a clonagem de seu produto genético, a leptina, pelo grupo de Friedman, da *Rockefeller University*, abriram as portas da pesquisa deste peptídeo produzido pelas células adiposas²⁴. Em camundongos *ob/ob*, a mutação genética é acompanhada de ausência de síntese de leptina, resultando em obesidade mórbida²⁴. Entre outras ações, a leptina ativa receptores hipotalâmicos, inibindo a secreção de neuropetídeo Y (NPY), diminuindo o apetite e aumentando a termogênese pela ativação do sistema nervoso simpático^{25,26}.

A leptina é um hormônio peptídico de 16 kd, secretado principalmente pelo tecido adiposo e, em escala menor, pela medula óssea, placenta, estômago e tecido hipotalâmico^{27,28}. As concentrações de leptina são proporcionais ao volume de células adiposas e aumentam em proporção à elevação do percentual de gordura corporal²⁹. Esquemáticamente, uma alça de retroalimentação negativa, regulada pela leptina, originada e controlada pelo próprio tecido adiposo, atuaria em centros hipotalâmicos, para controlar o apetite, a termogênese e o peso corporal³⁰⁻³² (fig. 1).

Existem duas isoformas principais do receptor de leptina humana, a forma curta e a forma longa, e são expressas no hipotálamo, núcleo arqueado, plexo coróide e leptomeninges^{33,34}. O tamanho do adipócito parece ser o principal determinante da quantidade de *RNAm* do gene *ob*, as células maiores expressando mais leptina do que as células menores isoladas de um mesmo indivíduo. Além do tamanho das células adiposas, vários hormônios e agentes farmacológicos regulam a produção de leptina³⁵. Glicocorticóides estimulam a produção de leptina³⁶. Agonistas beta-adrenérgicos agem de forma distinta³⁵. Por outro lado, a síntese de leptina é estimulada também por citocinas, como a interleucina 1 α e o fator de necrose tumoral^{37,38}, além de estrogênios³⁹.

Os níveis de leptina estão aumentados na maior parte dos indivíduos obesos⁴⁰. Isto levanta a hipótese de resistência à ação da leptina, como a que ocorre em camundongos diabéticos *db/db*⁴¹, cuja expressão do fenótipo é semelhante ao encontrado no polimorfismo do gene *ob*, porém com concentrações séricas altas de leptina.

Outras vias de sinalização da leptina: melanocortina e proteína agouti

O gene *agouti* do rato obeso amarelo (*A^ya*) foi o primeiro gene associado à obesidade a ser identificado em roedores^{42,43}. Graças a isso, foi demonstrado que a proteína agouti (AGRP, *agouti related protein*) inibiria a ação de um neuropetídeo, o hormônio estimulante da melanocortina (α MSH), sobre seus receptores do tipo 4 (MC4R, *melanocortin receptor 4*). Como esses receptores são expressos no hipotálamo e em outras regiões que regulam funções neuroendócrinas, tem-se especulado que os efeitos do gene *A^ya* sobre os mesmos poderiam ter importante papel no desenvolvimento da obesidade⁴⁴. A proteína agouti exerce o papel de molécula anabolizante, causando hiperfagia quando administrada no interior de ventrículos cerebrais⁴⁵. Embora o NPY tenha sido descrito como molécula orexígena, seus efeitos são atuantes, apenas a curto prazo, quando comparados aos das proteínas agouti. A proteína agouti é atualmente considerada como a molécula estimuladora do apetite mais robusta em termos de potência e duração de ação⁴⁶.

As melanocortinas são peptídeos obtidos do processamento das pro-opiomelanocortinas (*POMC*), cuja expressão gênica é limitada quase que exclusivamente ao hipotálamo⁴⁷. A α -melanocortina é regulada pela ingestão alimentar, em parte pela ativação de neurônios que expressam o *RNAm* das proopiomelanocortinas modulado pela leptina⁴⁸. Havendo depósito de gordura abundante, os níveis circulantes de leptina estão aumentados e ativam receptores residentes no núcleo arqueado do hipotálamo, que possuem neurônios produtores de proopiomelanocortinas. A função última da leptina seria estimular a expressão e liberação de α -melanocortinas, via proopiomelanocortinas, aumentando assim a síntese de *AMPc* de células que contêm receptores de α -melanocortinas. Tem-se postulado que os neurônios que contêm receptores de α -melanocortinas inibem neurônios do hipotálamo lateral, cuja função é estimular o apetite⁴⁹ (fig. 1). Agonistas sintéticos desses receptores suprimem a ingestão de alimentos, enquanto antagonistas tem efeito oposto⁵⁰. Camundongos que não expressam esses receptores são hiperfágicos e extremamente obesos⁵¹ indicando que a sinalização tônica desses receptores limita a ingestão calórica e a massa adiposa corporal.

Recentemente, foram descritos outros peptídeos sintetizados por neurônios para-ventriculares e envolvidos na homeostase energética, associados às concentrações séricas de leptina: o fator liberador de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) e o hormônio liberador de tirotropina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*)⁵². Este último, através de estímulo do sistema de α -melanocortinas, aumenta a liberação de TSH, elevando as concentrações dos hormônios tireoidianos⁵³.

Tecido adiposo e sistema renina-angiotensina

A célula adiposa é uma das poucas células que dispõem não só de todo o maquinário e ferramentas necessá-

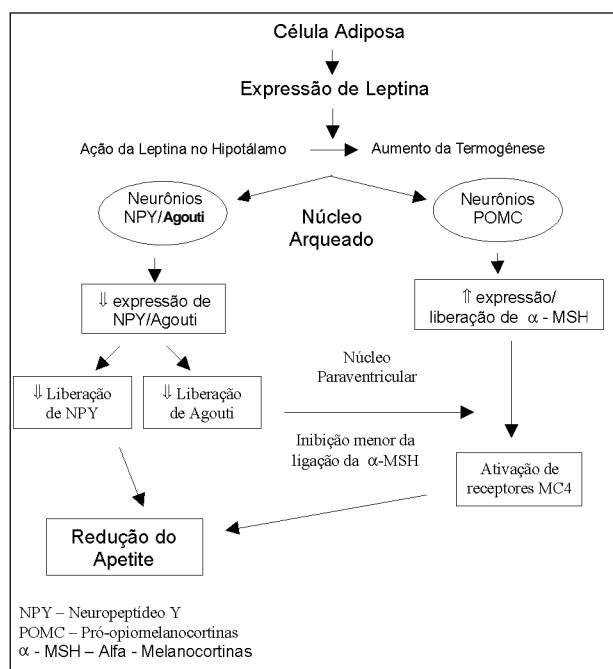


Fig. 1 – Vias de sinalização da leptina e ações sobre o apetite e gasto energético.

os para a síntese de angiotensina II como aloja em sua membrana a sub-unidade AT₁ de seu receptor, modulador de boa parte de suas respostas⁵⁴. Os níveis de RNAm de angiotensinogênio são 60% maiores no tecido adiposo do que no fígado, considerado até então a principal fonte do substrato da renina⁵⁵. Tem-se demonstrado que a expressão de RNAm do angiotensinogênio é regulado por ácidos graxos livres⁵⁶ e que os glicorticóides aumentam⁵⁷ e a insulina diminui essa expressão⁵⁸.

Estudos recentes mostraram que o tecido adiposo interescapular processa toda a atividade enzimática do sistema renina-angiotensina, inclusive as vias alternativas⁵⁹. Embora essa característica não seja uniforme entre as espécies, o tecido adiposo humano expressa vários componentes do sistema, inferindo-se daí que sua contribuição na modulação da homeostase circulatória pode ser importante⁶⁰.

Os sítios de afinidade entre o receptor AT₁ e a angiotensina II têm cinética semelhante aos de outros órgãos alvos do peptídeo sendo a densidade desse receptor no tecido adiposo semelhante a do coração⁵⁴. Curiosamente, em que pese as células adiposas isoladas do tecido adiposo humano demonstrarem apenas a presença de receptores AT₁, muitas das ações da angiotensina são antagonizadas por agentes que bloqueiam a atividade de receptores AT₂ em células adiposas em cultura⁶¹.

Entre as funções da angiotensina II do tecido adiposo a liberação de norepinefrina pelo SNS parece ser a mais evidente. Pesquisas realizadas por Lisa Cassis⁶² apontaram que a angiotensina II teria um papel potencial significativo na termogênese induzida pelo frio do tecido adiposo marrom. Além disso, ratos obesos fa/fa mostram reduzida atividade da renina plasmática e menor densidade dos receptores AT₁ no tecido adiposo, que se associam a modesta res-

posta do peptídeo quanto a liberação de norepinefrina, quando comparados aos animais controle⁶³. A infusão crônica de angiotensina II se acompanha de importante redução no peso e na ingestão de alimentos, possivelmente pela maior liberação de norepinefrina, o que contribuiria para o aumento da atividade metabólica e elevação do dispêndio energético⁶⁴. É possível que os estados de caquexia extrema, freqüentemente presentes nos estágios terminais da insuficiência cardíaca crônica, possam ser explicados pelos níveis aumentados de angiotensina II, invariavelmente presentes nesta fase da disfunção ventricular.

Estudos utilizando cultura de células adiposas mostram que o angiotensinogênio e a angiotensina II participam da regulação e diferenciação do fenótipo do adipócito⁶⁴. É provável que o aumento no conteúdo de triglicerídeos e da atividade de duas enzimas lipolíticas, a sintetase de ácidos graxos e a glicerol-3-fosfato desidrogenase, sejam mediadas pela angiotensina II, mostrando que o peptídeo controla a adiposidade pela regulação da síntese e armazenamento de lipídeos⁶⁵ (fig. 2). Apesar dessas discrepâncias aparentes, as implicações da angiotensina na gênese da hipertensão do obeso começam a se tornar cada vez mais óbvias: em cultura de células adiposas, a angiotensina II é fator adipogênico enquanto no animal vivo, atua como importante redutor do peso e da massa adiposa.

Resultados de pesquisa recente, em que se avaliaram as relações entre angiotensinogênio, leptina e níveis de pressão arterial em um grupo de jovens normotensos, evidenciaram que o substrato da renina se correlacionou significativamente com o índice de massa corporal, níveis plasmáticos de leptina e pressão arterial, nos indivíduos

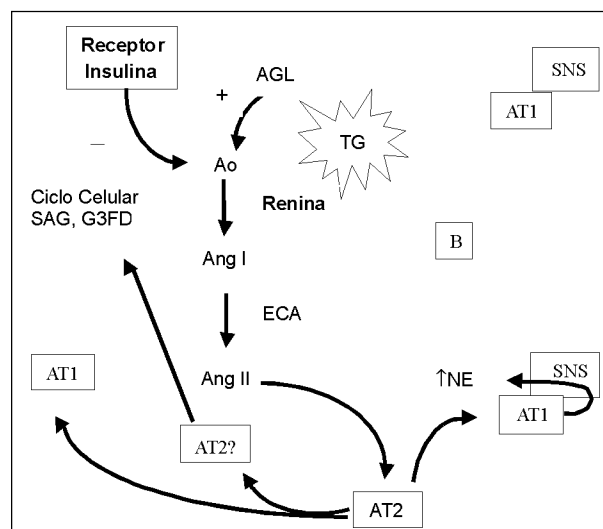


Fig. 2 – O sistema renina-angiotensina do tecido adiposo. O angiotensinogênio (Ao) é sintetizado nos adipócitos e processado pela renina e ECA a angiotensina I (Ang I) e angiotensina II (Ang II). Receptores AT₁ e possivelmente AT₂ são expressos nos adipócitos atuando no ciclo celular e na síntese de enzimas da lipogênese. A insulina e os ácidos graxos livres (AGL) modulam a produção de Ao pelos adipócitos. As funções de Ang II incluem a ativação do SNS, aumentado da atividade do receptor b-adrenérgico (B), controle da lipólise e estímulo ao metabolismo da célula adiposa. ECA- enzima de conversão de angiotensina; SAG- sintetase de ácidos graxos; G3FD glicerol-3 – fosfato desidrogenase; NE- norepinefrina; TG- triglicérides; SNS- sistema nervoso simpático. Adaptado de Lisa Cassis⁶⁹.

com história familiar positiva para hipertensão arterial. Concluiu-se que os níveis circulantes de angiotensinogênio contribuíram para a relação entre peso corporal e pressão arterial⁶⁶. Outro fator intrigante é a capacidade relativamente maior do tecido adiposo visceral em secretar os componentes do SRA. Isto poderia ser um fator a mais para justificar o maior risco cardiovascular associado à distribuição central da gordura⁶⁷. Por outro lado, é possível que o menor risco de doença cardiovascular em mulheres se justifique, em parte, pela menor atividade do SRA de origem adiposa, quando comparada ao de homens⁶⁸. Embora sejam resultados preliminares, é muito provável que a angiotensina II derivada do tecido adiposo exerça um papel chave na modulação do metabolismo lipídico e atue também como elo de ligação entre obesidade e hipertensão⁶⁹. Além disso, a hipótese de que uma maior expressão do gene do angiotensinogênio em obesos contribua para os mecanismos perpetuantes do excesso de peso é bastante atraente, necessitando de pesquisas clínicas e experimentais adicionais.

Outros mediadores secretados pelo tecido adiposo: adipina, fator de necrose tumoral-alfa e resistina

A proteína estimuladora de acilação foi descoberta em 1990 quando imunologistas estudavam as etapas de produção da adipina pelos adipócitos. Essas células sintetizam e secretam três proteínas do sistema complemento: o terceiro componente (C3), o fator B, e o fator D ou adipina¹⁴. A interação dessas três proteínas resulta na adipina, que nos adipócitos alteia a atividade da proteína quinase C, promovendo não só o transporte de glicose como a reesterificação de ácidos graxos originados da lipólise, resultando em maior síntese de triglicerídeos em um dos ciclos fúteis mais importantes do organismo¹⁵. Em altas concentrações, mas dentro da faixa fisiológica, a adipina, diminui a liberação de ácidos graxos, efeito que é potencializado pela insulina¹⁴. Polimorfismos da adipina já foram descritos em obesos, parecendo contribuir para a hipertrigliceridemia frequentemente encontrada nesses pacientes¹⁵.

O TNF- α , citocina pró-inflamatória, além de participar na resposta imunológica e na etiopatogenia de algumas neoplasias, também está envolvido na gênese da resistência à insulina, por inibir a fosforilação de receptores de insulina⁷⁰. O TNF- α é expresso pelo tecido adiposo. Níveis elevados de TNF- α são encontrados em todos os modelos de obesidade genética em roedores e em obesos humanos^{71,72}. Esta citocina também se expressa em quantidade maiores nas células musculares isoladas de diabéticos tipo 2⁷². Foi sugerido que o TNF- α atua como fator adipostático⁷³ e que, na obesidade humana, parte deste efeito estaria envolvida nos mecanismos que levam à resistência à insulina. A ausência completa do TNF- α ou de seus receptores resulta em melhora significativa da sensibilidade à insulina em camundongos com obesidade induzida por dieta, hipotalâmica ou genética^{70,74}.

Além de se registrar concentrações elevadas de TNF- α na obesidade⁷⁵, a citocina aumenta a produção de endoteli-

na-1^{76,77} e de angiotensinogênio⁷⁸, refletindo a disfunção endotelial que pode ocorrer em obesos hipertensos. O TNF- α atua em sinergismo com outras citocinas durante a ativação de processos inflamatórios⁷⁹, o que pode ser uma das explicações da associação entre obesidade, resistência à insulina e aterosclerose.

Resistina, elo adicional na história natural da obesidade, diabetes e doença cardiovascular?

Embora se reconhecesse há algum tempo que o diabetes tipo 2 está associado ao excesso de tecido adiposo peritoneal e à resistência à insulina, tanto em humanos como em modelos experimentais da doença, a causa última desta relação permanecia mal definida. Considerava-se que os ácidos graxos livres provenientes dos adipócitos, por inibirem a captação de glicose pelos músculo esquelético, eram a causa mais importante de resistência à insulina⁸⁰. Mais tarde, proteínas e peptídeos também secretados pelo tecido adiposo passaram a ser apontados como agentes decisivos da insensibilidade à insulina em vários tecidos^{16,81}. Porém, para os pesquisadores dessa área, sempre foi claro que outro elo ou elos adicionais poderiam existir para justificar, ao nível celular, a relação tão estreita entre resistência à insulina e obesidade.

Em 2000, um grupo de pesquisadores liderados por Claire Steppan⁸² da Universidade da Pensilvânia identificou no tecido adiposo um mediador que denominaram resistina (de resistência à insulina). Essa proteína, ao que tudo indica, poderá ser a explicação mais consistente dos eventos que levam à resistência à insulina. Trabalhando com uma das tiazoladinedionas, a rosiglitazona, em várias linhas celulares de adipócitos, caracterizaram um novo *RNAm* expresso pelo tecido adiposo e que era suprimido por este fármaco. Mostraram que a proteína codificada por este *RNAm* se expressava exageradamente em vários roedores obesos, e que as tiazoladinedionas reduziam sua secreção tanto *in vitro* como na corrente circulatória de camundongos. Levantaram a hipótese que as tiazoladinedionas, pela sua ação sobre receptores nucleares gama ativados por proliferadores de peroxissomas, os PPAR- γ modulariam a expressão de um gene específico do adipócito, a resistina, que estaria envolvido nas vias de sinalização moduladas pela insulina. Os PPAR- γ pertencem a uma família de fatores de transcrição induzidos durante a diferenciação dos adipócitos e que atuam na sensibilidade dessas células à insulina⁸³.

Contudo, numerosas dúvidas ainda existem sobre a resistina. Por exemplo, qual seria a ação da resistina em outros alvos fisiológicos da insulina além dos adipócitos, como o fígado, músculo e cérebro? Quais seriam as características de seu receptor e o papel da resistina na fisiologia normal? Como, exatamente, a sinalização resistino-mediada antagonizaria a sinalização insulino-mediada? Teria a resistina alguma interferência em processos que levam à proliferação de células musculares lisas, já que as tiazoladinedionas administradas *in vivo* inibem alterações morfológicas vasculares?⁸⁴ É bastante provável que nos próximos anos a descoberta da

resistina seja vista como um passo a mais no entendimento da obesidade, resistência à insulina, diabetes e, talvez, das alterações vasculares precoces tão frequentes nessas doenças.

Excesso de tecido adiposo, resistência às ações da insulina e risco cardiovascular

A insulina é o regulador crítico de vários aspectos da biologia dos adipócitos, sendo essas células extremamente sensíveis ao hormônio. A insulina promove aumento da síntese de triglicerídeos pelos adipócitos, estimula o transporte de glicose e a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, além de participar da captação de ácidos graxos provenientes de lipoproteínas circulantes⁸⁵. Os efeitos metabólicos da insulina são modulados por uma gama de ações tecido-específicas, envolvendo rápidas mudanças na fosforilação de proteínas⁸⁶. O termo resistência à insulina conota resistência às ações do hormônio na captação, metabolismo ou armazenamento de glicose⁸⁷. Para muitos, a resistência à insulina seria o elo entre obesidade e diabetes 2 e, portanto, o regente do quarteto da morte (resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial).

Na obesidade, a resistência à insulina se caracteriza por redução do transporte e metabolismo da glicose tanto nos adipócitos quanto no músculo esquelético e musculatura lisa vascular, comprometendo também a supressão da produção de glicose pelo fígado⁸⁸. Estes defeitos funcionais resultam da sinalização deficiente da insulina nos três tecidos-alvo. Adicionalmente, parece haver nos adipócitos de obesos, importante comprometimento da regulação do principal transportador de glicose, os *GLUT-4*. A ligação da insulina ao seu receptor, a fosforilação do receptor, a atividade da tirosina-quinase e a fosforilação dos substratos de receptores de insulina, também estariam diminuídas⁸⁹. Um mecanismo para explicar os defeitos na sinalização da insulina na obesidade seria o da expressão e ativação de várias proteínas tirosina-fosfatase (*PTPs*), que defosforilam resíduos tirosina dos receptores de insulina, interrompendo a sinalização propagada pelos eventos de fosforilação em tais resíduos⁸⁹.

A insulina compartilha, com a leptina, alvos neuroquímicos e anatômicos no hipotálamo medial, sendo considerada um sinal adipostático endógeno, induzindo redução no consumo alimentar⁵². Tanto a insulina como a leptina parecem ser fatores de risco de moléstia cardiovascular, quando associadas à resistência à insulina. Um exemplo ilustrativo deste fato vem de um estudo populacional realizado em Samoa, onde se registrou alta prevalência de diabetes não insulino-dependente e obesidade que se correlacionaram fortemente aos elevados níveis de leptina^{90,91}.

Insulina, molécula aterogênica?

Uma meta-análise recentemente publicada, que avaliou 12 estudos prospectivos, mostrou que a hiperinsulinemia é um indicador de risco cardiovascular. Esta relação, ainda que não tivesse sido das mais consistentes, foi mais evidente em indivíduos de meia idade que nos idosos, em

brancos mais que em negros, e dependente do tipo de ensaio utilizado para se medir a insulina⁹².

Os efeitos hemodinâmicos da insulina se associam intimamente às suas ações metabólicas. O hormônio é vasodilatador e a captação de glicose depende do fluxo sanguíneo da própria musculatura esquelética⁹³. Scherrer e cols.⁹⁴ demonstraram que a vasodilatação, pelo menos em pessoas saudáveis, é dependente do óxido nítrico, sendo atenuada pela administração de um inibidor da óxido nítrico sintase, o L-NMMA.

Do ponto de vista de transdução de sinal da insulina, a mediação da vasodilatação é feita pela via do fosfatidil-inositol 3-quinase (*PI₃K*, do inglês *phosphatidylinositol 3-kinase*)⁹⁵. Numerosos trabalhos experimentais já evidenciaram que o óxido nítrico tem propriedades anti-aterogênicas⁹⁶, diminui a migração e crescimento de células musculares lisas dos vasos⁹⁷ e inibe a agregação de plaquetas⁹⁸. Outro mecanismo proposto para explicar as ações vasodilatadoras da insulina seria pela sua intervenção sobre o transporte de cálcio, reduzindo o trânsito intracelular do cátion e diminuindo o cálcio intracelular⁹⁹.

Nos estados resistentes à insulina, a vasodilatação por ela modulada estaria comprometida, possivelmente devido a síntese inadequada de óxido nítrico pelo endotélio. Petrie e cols.¹⁰⁰ descreveram uma relação direta entre a insensibilidade à insulina e a síntese de óxido nítrico em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Baron e cols.⁹³, anteriormente, já haviam relatado relação inversa entre o aumento do fluxo sanguíneo de membros inferiores em resposta a insulina e a pressão arterial média basal.

Em 1996, foi publicado o resultado do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*, realizado em 1.400 indivíduos, que mostrou significativa associação negativa entre a sensibilidade à insulina e a espessura mio-intimal da carótida, provável indicador da presença de coronariopatia¹⁰¹.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam a proliferação mio-intimal e aterosclerose em pacientes com excesso de adiposidade visceral e resistência à insulina, embora especulativos, têm proposições baseadas em trabalhos experimentais e epidemiológicos.

Admite-se que o papel de importante agente mitogênico da insulina, ativado pela MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), resulte em proliferação das células da musculatura lisa vascular¹⁰². Por outro lado, a inibição seletiva da via MAPK atenua o crescimento das células musculares lisas. É possível que, em pacientes com resistência à insulina, a ação promotora da mitogênese vascular da insulina se ative (fig. 3), e interações entre ela e outros mediadores de crescimento vascular ocorram. Por exemplo, a indução de hiperinsulinemia, combinada a hiperglicemia e hipertrigliceridemia, aumenta os níveis de PAI-1 de indivíduos normais¹⁰³.

O *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)* analisou os efeitos da associação de hiperinsulinemia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia sobre o endurecimento arterial avaliado por ultra-sonografia, em 4.700 indivíduos de ambos os sexos. Os níveis de insulina em jejum associaram-

se, independentemente, ao espessamento arterial, especialmente em pacientes brancos¹⁰⁴.

Embora não existam evidências definitivas sobre a participação da insulina na etiopatogenia da doença cardiovascular aterogênica é bastante provável que suas ações mitogênicas sobre componentes da parede arterial se manifestem particularmente na população de obesos e diabéticos e que associações sinérgicas com outros mediadores celulares acelerem o processo.

Tecido adiposo e hipertensão arterial

O excesso de tecido adiposo é considerado atualmente um dos fatores de risco mais importantes na gênese da hipertensão arterial essencial¹⁰⁵. Já em 1987, os pesquisadores de Framingham, estudando os precursores que levavam ao aumento pressórico em adultos jovens (20-49 anos), mostraram que o maior preditor da hipertensão foi a hipertensão arterial medida no primeiro exame, e que 78% dos casos de hipertensão em homens e 65% dos casos em mulheres, podiam ser atribuídos diretamente à obesidade¹⁰⁶. Em alguns grupos étnicos, como mulheres negras americanas, a prevalência de obesidade é de 70 a 80% coincidindo com a prevalência de hipertensão, que vai além de 70%¹⁰⁷. Por outro lado, redução de 10% do peso, sem intervenções de outra natureza, pode reduzir, e mesmo normalizar a pressão arterial de obesos^{105,108}. Modelos experimentais de obesidade, seja por consumo de dieta com alto teor de gordura ou por mutações em genes responsáveis pelo controle do apetite, são acompanhados de hipertensão arterial¹⁰⁵.

Obesidade, sódio e hipertensão arterial

Muitos obesos hipertensos são caracterizados como indivíduos sódio-sensíveis. A reabsorção tubular excessiva de sódio vem sendo apontada como mecanismo inicial básico do aumento da pressão arterial de obesos. Rocchini e cols.¹⁰⁹ há alguns anos e posteriormente Hall e cols.¹⁰⁵ demonstraram que o obeso dependia da elevação da sua pressão arterial para manter um balanço de sódio adequado, mostrando uma curva pressão-natriurese anormal desviada para a direita.

O desvio da curva pressão-natriurese seria resultante do aumento da reabsorção renal de sódio, bem como de valores mais elevados do ritmo de filtração glomerular e do flu-

xo plasmático renal. A obesidade ativaría o SNS e o SRA, causaria resistência à insulina e hiperinsulinemia, que favoreceriam os aumentos da reabsorção tubular de sódio e da pressão arterial¹¹⁰.

O desvio da curva pressão-natriurese também poderia ser atribuído a mudanças estruturais e funcionais da medula renal - aumento de células intersticiais e matriz extracelular, que comprimiriam a alça de Henle e *vasa recta*, aumentando a reabsorção tubular de sódio e ativando o sistema renina-angiotensina¹¹¹.

O aumento do conteúdo de sódio intracelular de obesos hipertensos está associado a anormalidades do seu manuseio no interior da célula¹¹². Seria o defeito primário de hipertensos sódio-sensíveis com sobrepeso¹¹³. Estudos de Friedman e cols. demonstraram que o sódio intraeritrocitário reflete o conteúdo de sódio de células renais, podendo ser utilizado como marcador da sensibilidade ao sódio¹¹⁴. A elevação no conteúdo de sódio intracelular promoveria aumento da saída de íons hidrogênio do citosol graças a atividade da bomba de sódio-hidrogênio, elevando o pH intracelular¹⁰⁵. O aumento do pH estimularia a ação de fatores de crescimento sobre células musculares lisas causando menor saída de cálcio do citosol pela diminuição da atividade da bomba de troca de cálcio e sódio¹¹⁵. Estes eventos levariam a vasoconstrição, aumento da resistência periférica e da pressão arterial¹¹⁵.

A atividade da sódio-potássio ATPase pode estar relacionada à maior sensibilidade ao sódio induzida pela obesidade. Em estudo realizado no Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental - CLINEX encontrou-se, em indivíduos obesos, correlação significativa do conteúdo de sódio-intraeritrocitário e da atividade da sódio-potássio ATPase com a relação cintura-quadril (fig. 4 A e B)¹¹⁶. Além disso, a distribuição de gordura corporal e o conteúdo de sódio intraeritrocitário estiveram diretamente associados aos maiores níveis de pressão arterial e insulina de jejum e pós-prandial. Em outro estudo, utilizando-se o mesmo grupo de pacientes encontrou-se associação significativa entre o índice de massa corporal e a circunferência da cintura com a atividade da $Ca^{2+} + Mg^{2+}$ ATPase e níveis de sódio intraeritrocitário¹¹⁷.

Hiperatividade simpática vs obesidade visceral

O bloqueio farmacológico da atividade adrenérgica controla a hipertensão tanto em obesos humanos como em cães ou coelhos tornados obesos por dieta apropriada^{118,119}, sugerindo que o SNS teria um papel importante na etiopatogenia da doença. Experimentalmente, tem-se mostrado que cães alimentados com dieta rica em gordura acabam hipertensos, retendo mais sódio que seu congênere magro. Quando se denerva um dos rins desses animais, o rim intacto retém quase 2 vezes mais sódio que o rim denervado. Se a denervação for bilateral, a retenção de sódio não ocorre e a pressão se normaliza¹²⁰.

O *Normative Aging Study* (avaliação epidemiológica realizada com 752 pacientes entre 40 a 90 anos de idade) mostrou em pacientes cujos níveis de insulina e excreção

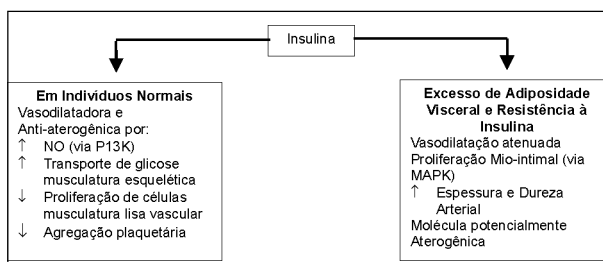


Fig. 3 – Efeitos vasculares da insulina em indivíduos normais e em pacientes com excesso de adiposidade visceral. P13K- fosfatidil-inositol 3 – kinase; MAPK- mitogen activated protein kinase. Adaptado de Makhail e Tuck¹⁰².

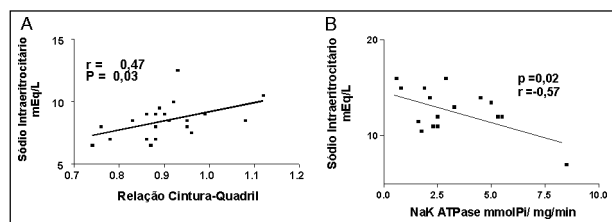


Fig. 4 – A) Correlação entre a adiposidade abdominal, estimada pela relação cintura-quadril em 24 pacientes obesos hipertensos e o conteúdo de sódio intraeritrocitário. B) Correlação entre a atividade da bomba de sódio (NaK ATPase) e o conteúdo de sódio intraeritrocitário. Adaptado de Barroso SG, e cols. ¹¹⁶.

urinária de norepinefrina situavam-se no tercil mais alto, que a incidência de hipertensão era de 35%, sendo 10% nos pacientes do tercil mais baixo ¹²¹. Embora esses resultados sejam especulativos quanto ao papel de agente causador do SNS sobre a hipertensão arterial de obesos, os resultados oferecem evidências epidemiológicas de associação entre insulina, atividade simpática e pressão arterial.

A mensuração de norepinefrina e epinefrina na urina e no plasma não é o indicador ideal da atividade simpática, já que, após a liberação de norepinefrina, ela é rapidamente recaptada e apenas uma fração atinge a circulação periférica ¹²². Este fato estimulou o aparecimento de outros métodos para avaliar o SNS, principalmente em humanos, destacando-se, entre eles, o *spillover* de norepinefrina que estimula o *clearance* e transbordamento de moléculas de norepinefrina em circulações regionais (coração e rim, por exemplo), o registro da atividade simpática de nervos da pele e musculatura esquelética, que habitualmente utiliza o nervo peroneo para este fim, e a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, que mede indiretamente a atividade do SNS ¹²³⁻¹²⁵. Embora sejam métodos que ainda apresentam elevado coeficiente de variação, invasivos e restritos a laboratórios de pesquisa, têm sensibilidade e especificidade maiores que a excreção urinária e concentrações plasmáticas de norepinefrina e epinefrina.

O *spillover* de norepinefrina renal, por exemplo, está aumentado em obesos normotensos, embora o *spillover* cardíaco neste mesmo grupo esteja diminuído ¹²⁶. Tem-se proposto um possível efeito causal da hiperatividade simpática renal para explicar a hipertensão em obesos ¹²⁶. Em contrapartida, vários estudos microneuroradiográficos mostraram hiperatividade simpática muscular em obesos normotensos, mas não diferenças significativas entre obesos normo e hipertensos ^{127,128}, o que poderia ser um argumento contra a participação de uma hiperatividade simpática regional na gênese da hipertensão associada à obesidade.

Em obesos não hipertensos, a atividade simpática, avaliada tanto por estudos epidemiológicos, como por abordagens que estimam o SNS regional, mostra-se claramente aumentada. É possível que estudos sequenciais, em várias fases evolutivas da hipertensão do obeso (a partir dos primórdios quando o processo hipertensivo é discreto e intermitente, sem que ainda reajustes estratégicos entre os sistemas tenham ocorrido) venham confirmar que o SNS inicia ou contribui, de modo decisivo, na evolução de eventos hemodinâmicos e metabólicos.

Leptina e controle da pressão arterial

A administração de leptina, embora aumente a atividade simpática, nem sempre eleva os níveis de pressão arterial ^{129,130}. A explicação para este aparente paradoxo reside no fato de que a leptina também estimularia a produção de óxido nítrico através da expressão de seus receptores em células endoteliais, o que justifica seu efeito vasodilatador a curto prazo ^{131,132}. Diferentes mecanismos estão envolvidos na ação vasodilatadora da leptina, passando por efeitos dependentes da liberação de óxido nítrico, ocorrida particularmente em vasos condutores, e pela liberação do fator hiperpolarizante derivado do endotélio, que se registra em vasos de resistência ¹³².

Quando houver defeito no transporte ou nos receptores de leptina, como ocorre em camundongos *db/db* e, provavelmente, em muitos casos de obesidade humana, a resposta endotelial à administração periférica de leptina não se faz ¹³¹. Por outro lado, estudos agudos em roedores mostraram que a inibição da síntese de óxido nítrico não potencializa os efeitos pressóricos de leptina, sugerindo que seus efeitos vasorelaxadores seriam mediados pelo fator hiperpolarizante derivado do endotélio ¹³². Em situações em que não houvesse esse efeito contra-regulador do endotélio, a resposta ao aumento da atividade simpática leptino-induzida surgiria plenamente, traduzindo-se em elevação pressórica.

A administração crônica de leptina, intravenosamente ou por infusão intracarotídea, a ratos não obesos, de modo a aumentar sua concentração sérica a níveis semelhantes aos de portadores de obesidade severa, eleva significativamente a pressão arterial e a frequência cardíaca, a despeito de reduzir o consumo calórico ¹³⁰. Esse modelo de hipertensão leptino-induzida tem sido estudado principalmente pelo grupo de Hall e cols. que mostrou que as repercussões a longo prazo do peptídeo sobre a pressão arterial seriam ajustadas pela ativação simpática, já que o bloqueio α e β adrenérgicos aboliria completamente as mesmas, embora não alterasse suas ações sobre o apetite e perda de peso ¹³³.

A hiperinsulinemia observada na síndrome de resistência à insulina pode ser o fator chave da hiperleptinemia ¹³⁴ e das anormalidades metabólicas ¹³⁵ de obesos. A insulina é importante estímulo à produção de leptina, sendo ambas indispensáveis à homeostasia bariátrica. Resistência à ação de ambas as moléculas, que resulta em hiperinsulinemia e hiperleptinemia, configuraria o perfil da maior parte de obesos humanos ¹³⁶.

Estudos realizados em nosso laboratório em pacientes obesos e hipertensos, na faixa etária entre 25 e 65 anos de idade, mostraram correlação significativa entre a leptina e área sob a curva de insulina, e entre leptina e pressão arterial média e diastólica (fig. 5 A, B e D) ¹³⁷. Nesse estudo a leptina também se associou ao sódio intracelular. Já foi demonstrado que concentrações elevadas de leptina e insulina estimulam a atividade simpática em indivíduos obesos, elevando a pressão arterial e aumentando o risco de doença cardiovascular ¹²⁸.

O elo de ligação entre leptina, insulina e atividade simpática, parece ser mais evidente durante o envelhecimento, o que seria uma explicação plausível para o maior risco de doença cardiovascular nessa faixa etária¹³⁸. Este fato foi confirmado por nós no mesmo grupo de obesos hipertensos, nos quais registrou-se correlação significativa entre a idade e os níveis de leptina (fig. 5 C).

Adiposidade abdominal e dislipidemia aterogênica

A partir de 1988, com a clássica publicação de Gerald Reaven¹³⁹ sobre o papel da insulina na etiologia da aterosclerose e suas complicações, um número crescente de trabalhos tem surgido na literatura mostrando que a resistência à insulina, marcador precoce dos eventos fisiopatológicos, que culminam em diabetes tipo 2, está, também, presente em obesos normoglicêmicos, em indivíduos sedentários¹⁴⁰, naqueles com intolerância à glicose, em normoglicêmicos com história familiar de diabetes¹⁴¹ e em hipertensos normoglicêmicos¹⁴². Reconhece-se, também, que a obesidade associada a dislipidemia e hipertensão é uma das causas mais importantes de morbi-mortalidade cardiovascular e por outras causas¹⁴³. Contudo, o universo de obesos é heterogêneo. Alguns indivíduos, com índice de massa corpórea acima de 30 kg/m², não apresentam as complicações mencionadas, enquanto outros, com sobrepeso, mostram, prematuramente, hipertensão e doença cardiovascular.

Recentemente, estudos realizados em pacientes com lipodistrofia congênita generalizada mostraram que o tecido adiposo intraperitoneal é o que apresenta atividade metabólica mais intensa, quando comparado à atividade do tecido adiposo subcutâneo abdominal e retroperitoneal. Já o tecido adiposo branco de regiões anatômicas mais periféricas (por exemplo, nádegas e pernas) tem discreta atividade metabólica, exercendo funções estruturais de suporte e proteção^{144,145}. Tem sido exaustivamente mostrado que quase

todas as etapas do metabolismo lipídico que se desenvolvem no tecido adiposo, tais como a atividade lipolítica hormônio dependente e mediada por fatores não humorais, a inibição da lipólise modulada pela insulina, a expressão da lipase hormônio sensível, a síntese de triglicerídeos e a atividade da lipase lipoprotéica, são peculiares ao tecido adiposo abdominal, principalmente o intraperitoneal, sendo modestas as do tecido adiposo de sustentação¹⁴⁶.

A dislipidemia do obeso é caracterizada por uma série de anormalidades nas várias fases do metabolismo lipídico. A não supressão pós-prandial insulino-mediada de AGL aumenta o fluxo dos mesmos ao fígado, causando não só maior síntese e secreção de VLDL ricas em triglicerídeos como maior secreção de Apo B. Como foi visto, a resistência à ação da insulina quanto à supressão de AGL se acompanha de menor captação de glicose e hiperinsulinemia que se correlacionam significativamente com os níveis de triglicerídeos^{147,148}. Além disso, os níveis pós-prandiais de AGL correlacionam-se inversamente com a atividade da lipase lipoprotéica (LPL) por conta de mecanismos locais de retroalimentação¹⁴⁹. A LPL é essencial para o catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, incluindo quilomícrons e VLDL. Já se demonstrou que os AGL dissociam a LPL de seus sítios de ligação não só em seres humanos¹⁵⁰, como em cultura de células endoteliais¹⁵¹. Deste modo, a atividade lipolítica reduzida é importante determinante do acúmulo de triglicerídeos no plasma.

No período pós-prandial do obeso, mudanças nas moléculas de lipases levam ao menor *clearance* de partículas ricas em triglicerídeos, que competem pela mesma via lipolítica¹⁵², resultando em excesso das mesmas na circulação, incluindo quilomícrons e seus remanescentes, que são estruturas de elevado potencial aterogênico¹⁵³. A figura 6 A e B mostra os efeitos da resistência à insulina de pacientes com excesso de tecido adiposo visceral sobre o metabolismo de lipídeos e lipoproteínas.

Em obesos, concentrações elevadas de VLDL- triglicerídeos do fígado competem com os quilomícrons derivados da dieta pelas LPL, o que acaba por reduzir o *clearance* dos mesmos e dos quilomícrons remanescentes. Além disso, numerosos estudos apontam que a maior parte dos obesos consome dietas de elevado teor em gordura, sob a forma de ácidos graxos saturados e colesterol^{154,155}, contribuindo para maiores concentrações de lipídeos no período pós-prandial.

Durante o período pós-prandial, as proteínas de transferência de ésteres de colesterol (CETP) promovem a troca de triglicerídeos das VLDL para as moléculas de HDL₂-colesterol. Reciprocamente, observa-se o intercâmbio de ésteres de colesterol com as VLDL¹⁵⁶ (fig. 6 B). Concentrações séricas aumentadas de triglicerídeos e AGL amplificam esse processo de transferência¹⁵⁷, o que resulta em maior conversão das HDL₂ ricas em triglicerídeos (via lipase hepática) em HDL₃, diminuindo os níveis das HDL₂-colesterol cardioprotetoras¹⁵⁸. Por outro lado, as CETP transferem triglicerídeos às partículas de LDL, resultando em rearranjo na estrutura molecular dessas proteínas, que se tornam meno-

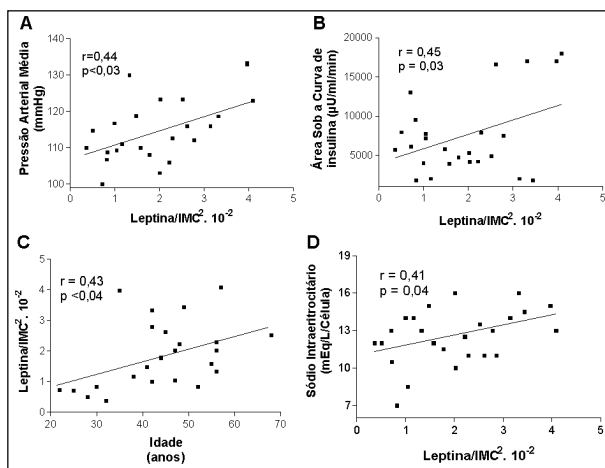


Fig. 5 – A razão leptina/IMC² em 35 pacientes obesos hipertensos correlacionou-se direta e significativamente à pressão arterial média (A), área sob a curva de insulina (B) e conteúdo de sódio intraeritrocitário (D). A razão leptina/IMC² aumentou com a idade (C), o que indica possível resistência à leptina com o envelhecimento. Adaptado de Barroso SG, e cols.¹³⁷.

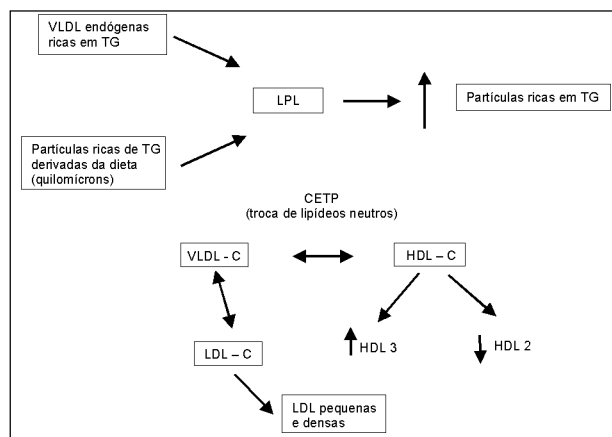


Fig. 6 - A) As partículas enriquecidas de triglicerídeos (TG) tanto endógenas (VLDL) como derivadas da dieta (quilomícrons) competem pelas moléculas de lipase lipoprotéica (LPL) da via lipolítica, contribuindo para a hipertrigliceridemia. B) A troca de lipídios neutros entre VLDL e HDL via proteínas de transferência de ésteres de colesterol (CETP) resulta em diminuição das HDL2 cardioprotetoras. A troca de lipídios neutros entre VLDL e LDL resulta em partículas de LDL pequenas e densas de elevado potencial aterogênico. Adaptado de Ami Laws¹⁶¹.

res e densas¹⁵⁹. Hipertrigliceridemia pós-prandial e lipoproteínas ricas em triglicerídeos são, portanto, os determinantes dos níveis de LDL pequenas e densas¹⁶⁰, que se associam, independentemente de outros fatores de risco, com maior incidência de DCV aterogênica¹⁶¹.

Nos últimos 12 anos, o grupo de Després e cols.¹⁶²⁻¹⁶⁴ do *Lipid Research Center* de Québec, tem mostrado com muita clareza, que o obeso com excesso de tecido adiposo visceral apresenta uma constelação de alterações metabólicas que incluem hipertrigliceridemia, valores normais ou marginalmente anormais de LDL-colesterol e diminuição nas concentrações de HDL-colesterol. A despeito de valores normais de LDL-colesterol ou marginalmente anormais, esses pacientes exibem um aumento de 15 a 20% de Apo B, indicando a existência de partículas de LDL mais densas e menores¹⁶⁵. Embora essas anormalidades sejam encontradas em pacientes com diabetes tipo 2, aparecem, freqüentemente, em obesos resistentes à insulina. Després e cols. descrevem esta condição como síndrome dislipidêmica de resistência à insulina associada à obesidade.

Numerosos trabalhos desse grupo têm divulgado a natureza aterogênica da dislipidemia do obeso resistente à insulina. O *Québec Heart Study*¹⁶⁶ mostrou que a hiperinsulinemia e níveis elevados de Apo B são fatores preditivos de risco de doença isquêmica miocárdica, aumentando em 11 vezes as chances de coronariopatia. No mesmo estudo, observou-se que a presença, no plasma de partículas de LDL pequenas e densas, e níveis de Apo B superiores ao quartil 50% aumentava em 6 vezes o risco de angina de peito, infarto do miocárdio e morte relacionada a doença isquêmica miocárdica¹⁶⁷. Já a tríade de fatores metabólicos de risco considerados não convencionais - hiperinsulinemia, níveis elevados de Apo B e LDL pequenas e densas elevou em 18 vezes o risco de doença coronariana, mesmo após ter-se ajustado a análise para os triglicerídeos plasmáticos, HDL-colesterol e LDL-colesterol¹⁶⁸.

Muitos pacientes com resistência à insulina têm excelente capacidade de síntese e secreção de insulina pelas células β pancreáticas e não demonstram, por isso, nenhuma alteração da sua homeostase glicêmica. Foi proposto que a insulina em jejum é um meio simples e o melhor marcador, embora não perfeito, da síndrome de resistência à insulina em pacientes não diabéticos com excesso de adiposidade visceral¹⁶⁸. Quanto à dislipidemia aterogênica, observa-se, na prática clínica, que os pacientes com hipertrigliceridemia e HDL baixo têm LDL pequenas e densas. As concentrações de Apo B são o melhor marcador de lipoproteínas aterogênicas. Podem ser substituídas pela razão colesterol total/HDL-C quando não estiverem disponíveis.

Embora se aceite cada vez mais que fatores de risco não tradicionais aumentem as possibilidades de doença isquêmica miocárdica, discute-se se a síndrome de resistência à insulina seria tão aterogênica quanto as concentrações elevadas de LDL-colesterol. Tentando responder esta questão Gaudet e cols.¹⁶⁹, em 1998, avaliaram, em um grupo de 120 pacientes com hipercolesterolemia familiar e não-diabéticos, a presença de coronariopatia significativa através de angiografia (obstrução de mais de 50% da luz de uma das coronárias). Notaram que a presença de obesidade abdominal, combinada à hiperinsulinemia, aumentava o risco de doença isquêmica miocárdica em 13 vezes enquanto naqueles com hipercolesterolemia familiar, mas sem obesidade abdominal e hiperinsulinemia, esse aumento foi de 2 vezes. Esses resultados mostraram que os níveis plasmáticos de LDL-colesterol são um fator de risco maior de doença isquêmica miocárdica. Porém, em universo homogêneo de portadores de um mesmo defeito molecular nos receptores de LDL e que cursam com hipercolesterolemia severa, a hiperinsulinemia e a obesidade abdominal são igualmente importantes marcadores de risco.

Estudo realizado recentemente na Filândia, com 23 gêmeos idênticos, (um dos pares discordante em média 18kg quanto ao excesso de peso), avaliou a possibilidade de existir um componente genético que explicaria as alterações no metabolismo de lipoproteínas. Os gêmeos obesos demonstraram aumento de 20% nas LDL-C, diminuição de 20% na subfração HDL-C, e significativa elevação de 90% em homens, e 35% em mulheres, no colesterol total, VLDL e triglicerídeos, 18% de incremento na atividade da lecitina aciltransferase e 38% de aumento na atividade da lipase hepática. Concluíram que quando fatores genéticos são idênticos, a obesidade associa-se significativamente ao perfil aterogênico¹⁷⁰.

Conclusões: 1) O tecido adiposo já não é mais considerado apenas uma estrutura de sustentação e proteção. Nos últimos 10 anos inúmeras pesquisas mostraram que nele se expressa intensa atividade metabólica e endócrina;

2) na tentativa de se identificar os componentes do sistema homeostático que regula o peso corporal, inúmeros genes foram caracterizados, incluindo vários responsáveis pela obesidade de animais e seres humanos. Desses, os que regulam a síntese de leptina pelo tecido adiposo têm importância central nos mecanismos lipostáticos. A leptina atua em neurônios do sistema nervoso central e modula a secreção de moléculas orexígenas como o neuropeptídeo Y e a *agouti-related protein*, e a secreção de mediadores que controlam o apetite, como a melanocortina e transcripts regulados pela cocaína e anfetamina; 3) o tecido adiposo sintetiza angiotensina II e aloja em sua membrana a sub-unidade AT1 do receptor da angiotensina. É provável que os componentes do sistema renina-angiotensina dos adipócitos participem da fisiopatologia da hipertensão e doença cardiovascular do paciente com sobrepeso e obesidade; 4) o tecido adiposo sintetiza e secreta vários outros mediadores e citocinas, entre eles a adiposina, o TNF- α , transportadores intracelulares de glicose, receptores gama ativados por proliferadores de peroxissomas e a resistina, que participam de

mecanismos que levam a dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão e aterosclerose; 5) o excesso de tecido adiposo, principalmente o visceral, representa uma ameaça à expectativa de vida. Alguns estudos epidemiológicos e fisiopatológicos têm mostrado que a deposição visceral de tecido adiposo é um fator maior de risco no desenvolvimento de hipertensão arterial, resistência à insulina, hiperinsulinemia e *diabetes mellitus* tipo 2. Frequentemente, o obeso é hiperinsulinêmico e hiperleptinêmico e resistente às ações de ambos os hormônios. Suspeita-se que a insulina seja uma molécula aterogênica e que a leptina eleve a pressão arterial, por aumentar a atividade do sistema nervoso simpático. O excesso de adiposidade visceral se associa à hipertrigliceridemia, diminuição do HDL-C, aumento da Apo B e das LDL pequenas e densas, e com níveis de LDL-C normais ou marginalmente anormais. Este tipo de dislipidemia, particular ao obeso resistente à insulina, aumenta consideravelmente o risco de angina de peito e morte relacionado a doença isquêmica miocárdica por coronaroesclerose.

Referências

1. Vague J. La différenciation sexuelle: facteur déterminant des formes de l'obésité. *La Presse Medicale* 1947; 55: 339-40.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
3. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Agostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg. *BMJ* 1984; 289: 1257-61.
4. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease: the Paris prospective study. *Int J Obes* 1986; 10: 229-40.
5. Donahire RP, Bloom E, Abbot RD, Reed DM, Yans K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1: 821-3.
6. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-9.
7. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Weiss ST. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure. *Clin Res* 1993; 2: 168A.
8. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanism in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125-33.
9. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppock SW. Adipose Tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998; 22: 1145-58.
10. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesities. *Studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1-6.
11. Cooper RN, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypert* 1997; 11: 107-11.
12. Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, Kral JG. Developmental aspects of the adipose tissue renin-angiotensin system: therapeutic implications. *Drug Dev Res* 1994; 32: 117-25.
13. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
14. Cianflone K, Roncari DAK, Maslowska M, Baldo A, Forden J, Sniderman AD. The adipin-acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry* 1994; 33: 9489-95.
15. Baldo A, Sniderman AD, St-Luce S, et al. The adipin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1543-7.
16. Gregoige FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78: 783-809.
17. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 907-19.
18. World Health Organization MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *World Health Stat Quart* 1988; 41: 115-40.
19. Folsom AR, Kaye AS, Sellors TA. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 269: 483-7.
20. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutants genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-8.
21. Harris RB, Hervey E, Hervey GR, Tobin G. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* 1987; 11: 275-83.
22. Truett GE, Bahary N, Friedman JM. Rat obesity gene fatty (fa) maps to chromosome 5: Evidence for homology with the mouse gene diabetes (db). *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7806-9.
23. Yen TT, Gill AM, Frigeri LG, Barsh GS, Wolff GL. Obesity, diabetes, and neoplasia in yellow (A^{ya})/-mice: ectopic expression of the agouti gene. *Faseb J* 1994; 8: 543-52.
24. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
25. Chen G, Koyama K, Yuan X, et al. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14795-9.
26. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
27. Campfield LA, Smith FJ. Overview. Neurobiology of OB protein (leptin). *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 429-40.
28. Cinti S, De Matteis R, Picó C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes* 2000; 24: 789-93.
29. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
30. Fagundes VGA, Barroso SG, Francischetti EA. Hipertensão e Obesidade. *Hipertensão* 1998; 1: 61-72.
31. Billington CJ, Levine AS. Shedding new light on obesity: appetite regulation. *Curr Biol* 1996; 6: 920-3.
32. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends in Neurosciences* 1999; 22: 62-7.
33. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6.

34. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphisms and absence of db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996; 45: 992-4.
35. Considine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biol* 1997; 29: 1255-72.
36. Larsson H, Ahren B. Short term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4428-32.
37. Janik JE, Curti BD, Considine RV, et al. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084-6.
38. Zumbach MS, Wolfgang M, Boehme J, et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-2.
39. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661-7.
40. Naggert J, Harris T, North M. The genetics of obesity. *Curr Op Gen Dev* 1997; 7: 398-404.
41. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56[2 part 2]: S38-S46.
42. Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animal. *Physiol Rev* 1979; 59: 719-809.
43. Bultman SJ, Michaud EJ, Woysichik RP. Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell* 1992; 71: 1195-204.
44. Tsujii S, Bray GA. Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. *Brain Res Bull* 1989; 23: 165-9.
45. Roissi M, Kim MS, Morgan DG, et al. AC-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonists the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998; 139: 4428-31.
46. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Shalling M, Hockfelt T. The neuropeptide Y/agouti generated protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15043-8.
47. Gee CE, Chen CL, Roberts JL, Thompson R, Watson SJ. Identification of proopiomelanocortin neurons in rat hypothalamus by in situ cDNA-mRNA hybridization. *Nature* 1983; 306: 374-6.
48. Mobbs C, Mizuno T. Leptin regulation of proopiomelanocortin. *Front Horm Res* 2000; 26: 57-70.
49. Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 211-6.
50. Fan W, Boston B, Kesterson R, Hruby V, Cone R. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165-8.
51. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
52. Schwartz MW, Wodds SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
53. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest* 2000; 105: 859-61.
54. Cassis LA, Langher A, Fettingner M, et al. Cold exposure regulates renin-angiotensin system. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(suppl 2): 718-26.
55. Saye J, Ragsdale V, Carey R, Peach M. Localization of angiotensin peptide-forming enzymes of 3T3-F442A adipocytes. *Amer J Physiol* 1993; 264: C₁1570-C₁1576.
56. Safanova I, Aubert J, Negreal R, Ailhaud G. Regulation by fatty acids of angiotensinogen expression in preadipose cells. *Biochem J* 1997; 322(suppl 1): 235-9.
57. Aubert J, Darimont C, Safanova I, et al. Regulation by glucocorticoids of angiotensinogen gene expression and secretion in adipose cells. *Biochem J* 1997; 328: 701-6.
58. Aubert J, Safanova I, Negred R, Aihand G. Insulin down-regulates angiotensin gene expression and angiotensinogen secretion in cultured adipose cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250(suppl 1): 77-82.
59. Shenoy U, Cassis L. Characterization of renin activity in brown adipose tissue. *Amer J Physiol* 1997; 272: 989-99.
60. Schliking P, Mallow H, Trindl A, Loffer G. Evidence for a local renin-angiotensin system in primary cultured human preadipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 336-41.
61. Jones BH, Standrige MR, Taylor JN, Moustaid N. Angiotensin gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Amer J Physiol* 1997; 273: 236-42.
62. Cassis LA. Role of angiotensin II in brown adipose thermogenesis during cold acclimation. *Am J Physiol* 1993; 265: E860-E865.
63. Cassis LA, Fettingner M, Shenoy U. Characterization and regulation of angiotensin II receptors in rat adipose tissue. *Cell Mol Asp of Angio Res* 1996; 5: 39-47.
64. Cassis LA, Marchall DE, Fettingner MJ, et al. Mechanism contributing to angiotensin II regulation of body weight. *Am J Physiol* 1998; 274: E867-E876.
65. Jones BA, Stanbrige MR, Monstaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138: 1512-9.
66. Shorr U, Blaschke K, Distler TS, Sharma AM. Relationship between angiotensin, leptin and blood pressure in young normotensive men. *J Hypertens* 1998; 16: 1475-80.
67. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factor in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-45.
68. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000; 8: 337-41.
69. Cassis LA. Fat cell metabolism: Insulin, fatty acids, and renin. *Current Hypertens Rep* 2000; 2: 132-8.
70. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1994; 389: 610-4.
71. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosh RJ, Ceem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
72. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF-alpha by human muscle. Relation to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 1111-6.
73. Spiegelman BM, Hotamisligil GS. Through thick and thin: wasting obesity, and TNF-alpha. *Cell* 1993; 7: 625-7.
74. Ventre J, Doebber T, Wu M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997; 46: 1526-31.
75. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 2000; 36: 14-9.
76. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 163-7.
77. Winker G, Lakatos P, Salamon F, et al. Elevated serum TNF-alpha as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabetic Med* 1999; 16: 207-11.
78. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996; 27: 1009-17.
79. Bédard S, Marcotte B, Marette A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biochem J* 1997; 325: 487-93.
80. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1-10.
81. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-89.
82. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
83. Braissant O, Foufelle F, Seotto C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-66.
84. Yoshimoto T, Naruse M, Shizume H, et al. Vasculo-protective effects of insulin sensitizing agent pioglitazone in neointimal thickening and hypertensive vascular hypertrophy. *Atherosclerosis* 1999; 145: 333-40.
85. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 467-72.
86. Olesfsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000; 106: 467-72.
87. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
88. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-86.
89. Goldstein BJ, Ahmad F, Ding W, Li PM, Zhang WR. Regulation of insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 91-9.
90. Courten M, Zimmet P, Hodge A, et al. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetes Med* 1997; 14: 200-8.
91. Haynes WG, Morgan DA, Walsh AS, Sivitz WI, Mark AL. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64.
92. Ruige IJ, Assendelf WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
93. Baron AD, Brechtel-Hood, Johnson A, Hardin D. Skeletal blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-35.
94. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, et al. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-5.
95. Hsueh W, Law R. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84: 21J-24J.

96. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84: 25J-27J.
97. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-7.
98. Radomski MW, Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv Exp Med Biol* 1993; 344: 251-64.
99. Saito F, Hori MT, Fittingoff M, Tuck ML. Insulin attenuates agonist-mediated calcium mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1161-8.
100. Petrie JR, Ueda S, Webb D, et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-3.
101. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809-17.
102. Mikkail N, Tuck M. Insulin and the vasculature. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 148-53.
103. Calles-Escadon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290-3.
104. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Circulation* 1995; 91: 1432-43.
105. Hall JE. Pathophysiology of Obesity Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 139-47.
106. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J III, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 234-51.
107. Kumanyika S. Obesity in black women. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 31-50.
108. Torres MR, Barroso SG, Fagundes VG, et al. Effects of 10% weight loss on blood pressure and metabolic profile in obese adults. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl C): 433C.
109. Rocchini AP, Moorehead CP, DeRemer S, Bondie D. Pathogenesis of weight related changes in blood pressure in dogs. *Hypertension* 1989; 13: 922-8.
110. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64.
111. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 49S-55S.
112. Kido K, Matsuura H, Otsuki T, et al. Sodium chloride sensitivity, intracellular sodium concentration in erythrocytes and lymphocytes, and renin profile in essential hypertension. *Jpn Circ J* 1989; 53: 101-7.
113. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension* 1998; 32: 144-8.
114. Friedman SM. Salt sensitivity and cell permeability. *J Hypert* 1991; 9: 789-98.
115. Siffert W, Dussing R. Sodium-proton exchange and primary hypertension: an update. *Hypertension* 1995; 26: 649-55.
116. Barroso SG, Fagundes VGA, Sanjuliani AF, Francischetti EA. The possible associations of intracellular sodium and hemodynamic variables of the insulin resistance syndrome in a group of overweight multiethnic Brazilian subjects. *Trace Elem Electrolytes* 2000; 17: 97-101.
117. Barroso SG, Flores EEL, Fagundes VGA, et al. Activity of membrane ATPases in overweight hypertensive patients: relationships to metabolic and hemodynamic variables. *J Hypert* 1999; 17(S3): S51-S52.
118. Wofford MR, Adair C, Anderson DC, et al. Alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 595-602.
119. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension* 1999; 33: 548-53.
120. Kassab S, Kato T, Wilkins C, et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893-7.
121. Ward K, Sparrow D, Landsberg L, et al. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity and obesity on BP: the Normative Aging Study. *J Hypertens* 1996; 14(3): 301-8.
122. Eisenhofer G, Esler MD, Goldstein DS, Kopin U. Neuronal uptake, metabolism, and release of tritium-labeled norepinephrine during assessment of its plasma kinetics. *Am J Physiol* 1991; 261: E505-E515.
123. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive man: Evidence from direct intraneuronal recordings. *Hypertension* 1998; 14: 177-83.
124. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-H875.
125. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1977; 6: 3423-9.
126. West D, Wehberg KE, Kiesewetter K, Granger J. Blunted natriuretic response to an acute sodium load in obese hypertensive dogs. *Hypertension* 1992; 19(Suppl I): I196-I210.
127. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25(part I): 560-3.
128. Gudbjornsdottir S, Lonroth P, Sverrisdottir YB, et al. Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertension* 1996; 27: 276-80.
129. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-8.
130. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31(part II): 409-14.
131. Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-8.
132. Lombo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
133. Shek EW, Kim PK, Hall JE. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension (abstract). *Fed Proc* 1999; 13: A456.
134. Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, et al. Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol* 1996; 271: E626-E630.
135. Cigolini M, Seidell J, Targher G, et al. Fasting serum insulin in relation to components of the metabolic syndrome in European healthy men: the European Fat Distribution Study. *Metabolism* 1995; 44: 35-40.
136. Harris RBS. Leptin-much more than a satiety signal. *Annu. Rev Nutr* 2000; 20: 45-75.
137. Barroso SG, Genelhu-Fagundes V, Sanjuliani AF, et al. Association of leptin/BMI² with the metabolic syndrome independent of BMI in obese hypertensive patients. *Am J Hypert* 2001; 14(S1): A225.
138. 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. *Int J Obes* 2000; 24: 1183-7.
139. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
140. Laws A, Reaven GM. The effect of physical activity on age-related glucose intolerance. *Clin Geriatr Med* 1990; 24: 495-503.
141. Laws A, Atefianck ML, Reaven GM. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in first-degree relatives of patients with NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 343-7.
142. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
143. Després JP, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 274-89.
144. Garg A, Fleckentim JL, Peshock RM, Grundy SM. Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 358-61.
145. Chandalia M, Garg A, Vuitch F, Nizzi F. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3077-81.
146. Garg A. The role of body fat distribution in insulin resistance. In: Reaven GM, Laws A, ed. *Insulin Resistance, The Metabolic Syndrome X*. Humana Press, NJ, 1999, pp 83-96.
147. Laws A, Jeppesen JL, Maheus PC, Schaaf P, Chen Y-Di, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and dyslipidemia in Asian Indians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 917-22.
148. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou M-Y, et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 320-4.
149. Karpe F, Olivecrona T, Walldins G, Hamsten A. Lipoprotein lipase in plasma after an oral fat load. Relation to free fatty acids. *J Lipid Res* 1992; 33: 975-84.
150. Peterson J, Bihain BE, Bengtson-Olivecrona G, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T. Fatty acid control of lipoprotein lipase. A link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 909-13.
151. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. Release of endothelial cell lipoprotein lipase by plasma lipoproteins and free fatty acids. *J Biol Chem* 1989; 264: 4349-55.
152. Karpe F, Hultin M. Endogenous triglyceride-rich lipoproteins accumulate in rat plasma when competing with a chylomicron-like triglyceride emulsion for a common lipolytic pathway. *J Lipid Res* 1995; 36: 1557-66.
153. Zilversmit DB. Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
154. Fricker J, Fumeron F, Clair D, Apfelbaum M. A positive correlation between energy intake and body mass index in population of 1312 overweight subjects. *Int J Obesity* 1989; 13: 663-81.
155. Ronst LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 1567-73.
156. Morton RE, Zilversmit DB. Inter-relationship of lipids transferred by the lipid-transfer protein isolated from human lipoprotein-deficient plasma. *J Biol Chem* 1989; 258: 11751-7.

157. Lagrost L, Florentin E, Guyard-Dangremont V, et al. Evidence for nonesterified fatty acids as modulators of neutral lipid in normolipidemic human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1388-96.
158. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Bengtsson-Olivecrona G. Postprandial lipemia: A key for the conversion of high density lipoprotein 2 into high density lipoprotein 3 by hepatic lipase. *J Clin Invest* 1984; 74: 2017-23.
159. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-53.
160. Karpe R, Tornval P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, Hamsten A. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis* 1993; 98: 33-49.
161. Laws A. Insulin resistance and dyslipidemia: Implications for coronary heart disease risk. In Reaven GM, Laws A, ed. *Insulin Resistance, The Metabolic Syndrome X*. Humana Press, NJ, 1999, pp 267-80.
162. Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Lupien PJ. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38: 304-9.
163. Pouillot MC, Després JP, Nadeau A, et al. Associations with tolerance plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34.
164. Després JP, Lemieux S, Lamarche B, et al. The insulin-resistance syndrome: Contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes* 1995; 19(suppl): S76-S86.
165. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, et al. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 1996; 19(6): 629-37.
166. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
167. Lamarche B, Tchernog A, Moorjani S. Small, dense low density lipoprotein particles as predictors of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
168. Després JP, Marette A. Obesity and Insulin Resistance. Epidemiologic, Metabolic, and Molecular Aspects. In: *Insulin Resistance, The Metabolic Syndrome X*, Reaven GM, Laws A eds New Jersey: Humana Press 1999; pp51-81.
169. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, et al. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL-receptor gene. *Circulation* 1998; 97: 871-7.
170. Ronnema T, Marniemi J, Sarolainen MJ, et al. Serum lipids, lipoproteins, and lipid metabolizing enzymes in identical twins discordant for obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2792-9.

Mevalotin (pravastatina) – Informações para prescrição (resumidas)

Contra-indicações: Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Distúrbio hepático ativo ou elevações persistentes, não explicadas, nos testes de função hepática; Gravidez ou lactação. Descontinuar a terapia com a pravastatina caso ocorra gravidez.

Precauções: Deverão ser realizados testes de função hepática periodicamente, pois os inibidores da HMG-CoA redutase foram associados com alterações bioquímicas da função hepática. Caso ocorra aumento persistente das transaminases (ALT e AST) igual ou superior em três vezes o limite superior normal, a terapia deverá ser descontinuada. Em pacientes com histórico de doença hepática ou de grande ingestão alcoólica recomenda-se monitorização mais intensa quando a pravastatina for administrada. **Musculatura Esquelética:** Mialgia, miopatia e rhabdomiólise foram relatados com o uso de inibidores da HMG-CoA redutase. Casos de mialgia não-complicada foram raramente relatados em pacientes tratados com a pravastatina, com uma incidência similar à do placebo. Rhabdomiólise com disfunção renal secundária à mioglobulinúria também tem sido relatada devido à pravastatina, embora muito raramente. Pacientes deverão ser alertados para relatar imediatamente dor, amolecimento ou enfraquecimento musculares inexplicáveis. A terapia com a pravastatina deverá ser descontinuada se ocorrerem aumentos acentuados dos níveis de CPK ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia (definida como dor ou fraqueza muscular associada a aumento nos valores de creatinfosfoquinase –CPK – acima de 10 vezes o limite superior normal). O risco de miopatia durante o tratamento com outros inibidores da HMG-CoA redutase é maior com a terapia concomitante com fibratos, ciclosporina, eritromicina ou niacina. Em um estudo clínico de tamanho limitado, não foi relatada miopatia com a terapia combinada pravastatina (40mg/dia) e gemfibrozil (1200 mg/dia), embora tenha sido observada tendência para elevações de CPK e sintomas musculoesqueléticos. Contudo, o uso combinado de pravastatina e fibratos deverá ser evitado. Não foi observada a ocorrência de miopatia nos estudos clínicos com 100 pacientes pós-transplantados (24 renais e 76 cardíacos) tratados concomitantemente com pravastatina (10-40 mg) e ciclosporina por até 2 anos, sendo que alguns foram submetidos também à terapia com outros imunodepressores. Além disso não houve relatos de miopatia nos estudos clínicos envolvendo pequeno número de pacientes tratados com a pravastatina juntamente com a niacina. **Hipercolesterolemia Homozigótica Familiar:** A pravastatina não foi avaliada em pacientes com hipercolesterolemia homozigótica familiar de incidência rara. **Lactação:** Mães em terapia com Mevalotin (pravastatina) não deverão amamentar.

Uso Pediátrico: A segurança e efetividade em crianças e adolescentes, com menos de 18 anos de idade, não foi estabelecida. Portanto, o tratamento com Mevalotin (pravastatina) não pode ser recomendado para este grupo etário. **Interações Medicamentosas: Colestiramina /Colestipol:** Não houve diminuição clinicamente significativa da biodisponibilidade ou do efeito terapêutico quando a pravastatina foi administrada uma hora antes ou quatro após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol e uma refeição normal. A administração concomitante resultou em redução de 40% a 50% da AUC média da pravastatina. **Ciclosporina:** Níveis plasmáticos da ciclosporina em pacientes sob tratamento com pravastatina, não indicam aumentos clinicamente significativos nestes valores. Em estudo de dose única, os níveis plasmáticos da pravastatina estavam aumentados em pacientes cardíacos transplantados recebendo ciclosporina. **Varfarina:** A pravastatina não teve efeito clinicamente significativo sobre o tempo de protrombina quando administrada em um estudo de pacientes idosos normais que foram estabilizados com a varfarina. **Outros fármacos:** Uma terapia de associação com um ou mais agentes complementares redutores de lipídios pode ser necessária em alguns pacientes. Ao contrário da maioria dos inibidores da HMG-CoA redutase, a pravastatina não é significativamente metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Estudo de interação farmacocinética com ácido acetilsalicílico, antiácidos (uma hora antes de Mevalotin), ácido nicotínico, probucol, gemfibrozil e cimetidina não demonstraram alteração na biodisponibilidade com a administração de Mevalotin (pravastatina). Nos pacientes tratados simultaneamente com resinas fixadoras de ácidos biliares, Mevalotin(pravastatina) deve ser administrado 1 ou mais horas antes, ou 4 horas após uma dose de resina. O clearance de antipirina pelo sistema citocromo P450 permaneceu inalterado pela administração de Mevalotin (pravastatina). Durante ensaios clínicos não foram relatadas interações medicamentosas perceptíveis quando Mevalotin (pravastatina) foi administrado com diuréticos, anti-hipertensivos, digitálicos, inibidores da enzima conversora, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores ou nitroglicerina. **Reações adversas:** Em dois estudos controlados com placebo, o perfil de segurança e tolerabilidade no grupo da pravastatina foi comparável ao do grupo placebo em mais de 10.754 pacientes tratados por mais de 4,8 – 5,9 anos (média). Os seguintes eventos adversos foram relatados por mais de 2% dos pacientes de estudos controlados com placebo de até 4 meses de duração, independentemente da etiologia: **Musculatura esquelética:** Dor musculoesquelética localizada, mialgia; **Gastrintestinais:** Náuseas/vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal, flatulência; **Respiratórias:** resfriado comum, rinite; **Neurológicas:** Cefaléia, vertigem; **Gerais:** Fadiga, dor no peito (não cardíaca); **Dermatológicas:** Erupção cutânea; **Cardiovasculares:** Dor no peito. **Cristalino:** Durante o tratamento por períodos de um ano ou mais, 820 pacientes tratados com pravastatina não revelaram evidências relativas ao aparecimento de catarata. **Posologia:** O paciente deverá ser submetido a uma dieta redutora de colesterol antes de iniciar a terapia com Mevalotin (pravastatina), que deverá ser mantida durante o período de tratamento. A dose recomendada é 10 mg a 40 mg uma vez ao dia, independente das refeições, de preferência à noite (pois parece ser ligeiramente mais efetiva do que a dose única pela manhã). A posologia diária também pode ser administrada em doses divididas. **Superdosagem:** A experiência sobre a superdosagem de pravastatina é limitada. Até o momento, há relato de dois casos, que foram assintomáticos e não associados a anormalidades em testes clínicos laboratoriais. **Pacientes idosos:** O produto poderá ser usado por pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções comuns ao medicamento.

Registro no MS n. 1.0454.0047