

Alterações Vasculares em Ratos Obesos por Dieta Rica em Gordura: Papel da Via L-arginina/NO Endotelial

Vascular Alterations in High-fat Diet-obese Rats: Role of Endothelial L-arginine/NO Pathway

Thiago Bruder Nascimento¹, Rafaela de Fátima Ferreira Baptista¹, Priscila Cristina Pereira¹, Dijon Henrique Salomé Campos², André Soares Leopoldo¹, Ana Paula Lima Leopoldo², Silvio A. Oliveira Júnior², Carlos Roberto Padovani³, Antônio Carlos Cicogna², Sandra Cordellini¹

Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências - UNESP¹; Departamento de Medicina Clínica - UNESP²; Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências - UNESP - Universidade Estadual Paulista³, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Mecanismos subjacentes a anormalidades vasculares na obesidade ainda não estão completamente esclarecidos.

Objetivo: Foi avaliada a via do óxido nítrico/L-arginina na resposta vascular de ratos obesos por dieta rica em gordura, enfocando as células endoteliais e do músculo liso.

Métodos: Ratos com 30 dias de vida foram separados em 2 grupos: controle (C) e obeso (OB, ratos sob dieta rica em gordura por 30 semanas). Após 30 semanas, foram registrados o peso corporal, índice de adiposidade, pressão arterial e perfis metabólicos e endócrinos dos animais. Foram obtidas curvas para noradrenalina na ausência e presença de inibidor de óxido nítrico sintase (L-NAME, 3×10^{-4} M) em aorta torácica intacta e com desnudamento de ratos C e OB.

Resultados: As medidas de peso corporal, índice de adiposidade, leptina e insulina aumentaram nos ratos OB, enquanto a pressão arterial permaneceu inalterada. A obesidade também produziu tolerância à glicose e resistência à insulina. A reatividade à noradrenalina da aorta intacta foi semelhante em ratos C e OB. A presença de L-NAME produziu um aumento semelhante nas respostas máximas, mas um desvio maior à esquerda das respostas nas aortas intactas dos ratos C em relação aos ratos OB [EC50 ($\times 10^{-7}$ M): C = 1,84 (0,83-4,07), O = 2,49 (1,41-4,38); presença de L-NAME C = 0,02 (0,01-0,04)*, O = 0,21 (0,11-0,40)*†, *p < 0,05 vs controle respectivo, †p < 0,05 vs controle mais L-NAME, n = 6-7]. Nenhum dos protocolos alterou a reatividade à noradrenalina de aortas com desnudamento.

Conclusão: A obesidade induzida por dieta rica em gordura promove alterações metabólicas e vasculares. A alteração vascular envolveu uma melhora da via endotelial L-arginina/NO provavelmente relacionada à hiperinsulinemia e hiperleptinemia induzidas por dieta. A maior resistência aos efeitos do L-NAME na aorta de ratos obesos diz respeito a menor vulnerabilidade de indivíduos obesos na presença de patologias associadas que causam danos à atividade do sistema NO. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(1):40-45)

Palavras-chave: Obesidade, ratos, gorduras na dieta, óxido nítrico, endotélio vascular.

Abstract

Background: Mechanisms underlying vascular abnormalities in obesity remain to be completely clarified.

Objective: L-arginine/nitric oxide pathway was evaluated on vascular response of high-fat diet-obese rats, focusing on endothelial and smooth muscle cells.

Methods: 30-day-old rats were divided in two groups: control (C) and obese (OB, high-fat diet for 30 weeks). After 30 weeks, body weight, adiposity index, blood pressure, and metabolic and endocrine profiles of the animals were recorded. Curves to noradrenaline were obtained in absence and presence of nitric oxide synthase inhibitor (L-NAME, 3×10^{-4} M) on intact and denuded thoracic aorta from C and OB rats.

Results: Body weight, adiposity index, leptin and insulin levels were increased in OB, while blood pressure was unchanged. Obesity also produced glucose tolerance and insulin resistance. Reactivity to noradrenaline of intact aorta was similar in C and OB rats. L-NAME presence produced a similar increase in maximal responses, but a higher leftward shift of noradrenaline responses in intact aorta from C than in OB rats [EC50 ($\times 10^{-7}$ M): C = 1.84 (0.83-4.07), O = 2.49 (1.41-4.38); L-NAME presence C = 0.02 (0.01-0.04)*, O = 0.21 (0.11-0.40)*†, *p < 0.05 vs respective control, †p < 0.05 vs control plus L-NAME, n = 6-7]. None of the protocols altered the reactivity to noradrenaline of denuded aortas.

Conclusion: High-fat diet-induced obesity promotes metabolic and vascular alterations. The vascular alteration involved an endothelial L-arginine/NO pathway improvement was probably correlated to diet-induced hyperinsulinemia and hyperleptinemia. The greater resistance to L-NAME effects in aorta of obese rats raises concerns about the lower cardiovascular vulnerability of obese individuals in the presence of associated pathologies that impair NO-system activity. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(1):40-45)

Keywords: Obesity; rats; dietary fats; nitric oxide; endothelium, vascular.

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

Correspondência: Sandra Cordellini •

Rua João Carmelo, 145 - Jardim Paraíso - 18610-290 - Botucatu, SP - Brasil
E-mail: cordelli@ibb.unesp.br, bruderthiago@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/11/10; revisado recebido em 14/01/11; aceito em 26/01/11.

Introdução

A obesidade pode ser definida como uma doença na qual o excesso acumulado de gordura corporal é tal que a saúde pode ser afetada de forma adversa. É considerada uma epidemia global, e constitui um dos principais problemas de saúde pública^{1,2}. Embora a etiologia da obesidade seja complexa, diversos fatores estão envolvidos em seu desenvolvimento, especialmente a ingestão hipercalórica³. Neste contexto, existem diversos modelos experimentais de obesidade, contudo, a obesidade induzida por dieta é o modelo experimental mais relevante em relação à obesidade humana⁴.

Investigações recentes demonstraram que a obesidade diminui a expectativa de vida e está associada à complicações médicas, como a diabetes melito tipo 2, aumento na incidência de certos tipos de câncer, complicações respiratórias (apneia obstrutiva do sono), dislipidemia, hipertensão, aterosclerose e alterações vasculares^{1,5}. As diretrizes atuais endossam fortemente a perda de peso para pacientes com sobrepeso ou obesos. Esta iniciativa, contudo, não distingue entre indivíduos saudáveis e aqueles com doenças crônicas, como insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana aterosclerótica. Fazer a distinção entre estas populações pode ser importante porque há evidências que entre os pacientes com doenças crônicas, o excesso de peso está paradoxalmente associado com a diminuição de risco de desfechos adversos⁶⁻⁸.

Diversos estudos têm mostrado que mudanças na produção e/ou liberação de óxido nítrico (NO), um dos principais fatores endoteliais envolvido na regulação do tônus muscular^{9,10}, estão envolvidas em várias respostas patofisiológicas. Embora existam algumas controvérsias em relação ao envolvimento da via do NO em distúrbios vasculares induzidos pela obesidade, há evidência que o prejuízo na síntese de NO representa um importante distúrbio no desenvolvimento de muitas das anormalidades vasculares características dos estados de obesidade^{11,12}.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da obesidade induzida por dietas ricas em gordura na modulação da via do NO no tônus arterial, com enfoque nas células endoteliais e musculares lisas. Este estudo vem contribuir para o conhecimento dos mecanismos envolvidos nas alterações vasculares induzidas pela obesidade.

Métodos

Animais

Ratos machos Wistar com trinta dias de vida (~150 g) foram separados aleatoriamente em dois grupos: controle (C) e obeso (Ob). O grupo controle foi alimentado com ração padrão para ratos contendo 4% de gordura, 42,7% de carboidratos e 22% de proteínas; enquanto que os animais obesos receberam uma dieta rica em gordura contendo 20% de gordura, 26,4% de carboidratos e 20% de proteínas. Cada grupo foi alimentado com essas dietas por 30 semanas (C e Ob; n = 22). A dieta rica em gordura foi elaborada em nosso laboratório contendo Ração Animal em pó Agrocerec[®] (Rio Claro, SP, Brasil), alimento industrializado, suplemento de proteína, vitaminas e minerais. A dieta rica em gordura era rica em calorias (dieta rica em gordura = 3,65 kcal/g versus dieta padrão = 2,95 kcal/g) devido à maior composição

de gordura, feita com ácidos graxos saturados (20%) e não saturados (80%). Todos os ratos foram colocados em gaiolas individuais em ambientes climatizados a temperatura de $23 \pm 3^\circ \text{C}$ com um ciclo claro escuro de 12 h e $60 \pm 5\%$ de umidade relativa.

Todos os experimentos e procedimentos foram executados de acordo com o *Manual sobre Cuidados e Uso de Animais de Laboratório*, publicado pelo U.S. National Institutes of Health¹³, e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Escola de Medicina de Botucatu (UNESP, Botucatu, SP, Brasil).

Perfil nutricional, metabólico e endócrino dos animais

Para analisar se a obesidade induzida por dieta rica em gordura estava associada com alterações no comportamento nutricional, o consumo de alimento foi medido diariamente. A ingestão de calorias por semana foi calculada pela média de consumo semanal de alimento x densidade energética dietética.

Como a obesidade é definida como uma quantidade excessiva de gordura corporal em relação à massa magra¹⁴, um índice de adiposidade foi considerado a partir da soma de diversas camadas adiposas. Após 12-15 h de jejum, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg) e sofreram eutanásia por decapitação. Os animais foram toracotomizados e a gordura corporal (GC) total medida pela soma dos pesos individuais das camadas adiposas: visceral, epididimal e retroperitoneal. O índice de adiposidade foi calculado pela razão: (gordura corporal total/peso corporal final) x 100.

A obesidade pode ser acompanhada por distúrbios metabólicos e endócrinos¹, portanto foram analisadas a tolerância glicêmica, leptinemia e insulinemia. Em relação à tolerância glicêmica, após um jejum de 12-15 h, os ratos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose (TTG). Amostras de sangue foram obtidas do rabo para medidas basais e após a administração de glicose (2 g/kg, i.p.)^{15,16}. Amostras de sangue foram coletadas nos tempos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Os níveis de glicose foram determinados usando o analisador ACCU-CHECK GO KIT (Roche Diagnostic Brazil Ltda., Brazil). A tolerância à glicose foi analisada a partir da área sob a curva de respostas glicêmicas. Para a análise bioquímica e hormonal, foi coletado sangue do tronco arterial em tubos heparinizados, centrifugados a 3.000 g por 15 min a 4°C . As concentrações de leptina sérica e insulina foram determinadas por ELISA, utilizando kits comerciais (Linco Research Inc., EUA).

Modelo de avaliação da homeostase (HOMA)

HOMA, um índice de resistência à insulina que emprega medidas em jejum de concentrações plasmáticas de glicose e insulina, foi calculado de acordo com o método descrito anteriormente¹⁷.

Medida de pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica foi determinada semanalmente usando o método da pletismografia de cauda (Narco Bio-Systems, Inc., Houston, TX) em ratos conscientes. Os ratos foram pré-aquecidos a $35 \pm 2^\circ \text{C}$ por 5 minutos e colocados em um aparelho de contenção para medida de pressão arterial. A média de três medidas consecutivas estáveis

(obtidas a intervalos de ~1 min) foi registrada. A pressão do manguito foi controlada automaticamente e os pulsos sistólicos detectados pelo transdutor de pulso foram monitorados com o sinal de áudio. Precauções foram tomadas na seleção de um tamanho de manguito apropriado para os animais.

Reatividade vascular

Após 30 semanas de dieta rica em gordura ou ração padrão para rato, os animais foram decapitados. A aorta torácica descendente foi excisada e liberada da gordura aderente e do tecido conectivo. Dois anéis transversos da mesma artéria, cada um com cerca de 4 mm de comprimento, foram cortados e montados para o registro da tensão isométrica em cubas para órgãos isolados. Um anel foi utilizado como controle, enquanto o endotélio foi mecanicamente removido do outro raspando-se gentilmente a superfície luminal¹⁸. As preparações foram montadas em cubas contendo 7 ml solução de Krebs-Henseleit, com composição em mM: NaCl 113,0; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,1; NaHCO₃ 25,0; Glucose 11,0; ácido ascórbico 0,11. A solução, mantida a 37,0 ± 0,5°C, foi saturada com uma mistura gasosa de 95% de O₂ e 5% CO₂. As preparações foram deixadas para atingirem equilíbrio por pelo menos 1 h sob uma tensão de repouso de 1,5 g, a qual é ótima na indução de contração máxima. As variações na tensão foram registradas por um fisiógrafo (Ugo Basile).

Curvas concentração-efeito cumulativas foram construídas a partir da resposta do tecido à noradrenalina, na ausência e presença de N^C-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME 3 x 10⁻⁴ M, inibidor de NO sintase - NOS) (Sigma Chemical Co., St Louis, Missouri, EUA). Ao final das curvas, doses únicas de acetilcolina (10⁻⁶ M) e nitroprussiato de sódio (10⁻⁴ M) foram usadas para testar a integridade das camadas endoteliais e de músculo liso, respectivamente.

Análise estatística

A pressão arterial, o índice HOMA e os perfis nutricional, metabólico e endócrino foram expressos como médias ± desvios padrões. As comparações entre grupos foram feitas usando o teste *t* de Student para amostras independentes. A média semanal do peso corporal e o perfil glicêmico dos grupos foram comparados por ANOVA para medidas repetidas e pelo teste de Bonferroni (*post hoc test*).

Foram calculadas em cada experimento a concentração de agente vasoativo responsável pela obtenção de um efeito igual a 50% do efeito máximo (EC50) e a resposta máxima. Os valores de EC50, apresentados como média com intervalos de confiança de 95% e as respostas máximas (g de tensão), apresentadas como médias ± EPM, foram comparados por ANOVA e teste *post hoc* de Tukey.

O nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados

A Tabela 1 mostra os perfis nutricional, metabólico e endócrino dos ratos. Os ratos obesos ingeriram menos comida que os ratos controles, no entanto, ao final das 30 semanas, a ingestão de calorias, o índice de massa corporal e

o peso corporal final foram maiores nos obesos que no grupo controle. Além disso, a pressão arterial não diferiu entre o grupo controle e o obeso (Tabela 1). A tolerância à glicose foi menor nos ratos obesos (Figura 1).

A leptina plasmática C = 2,2 ± 1,9; Ob = 7,8 ± 3,3* ng/dl, n = 6-7), os níveis de glicose (C = 107,0 ± 22,1; Ob = 126,0 ± 19,3* mg/dl, n = 6-7), os níveis de insulina (C = 0,23 ± 0,08; Ob = 0,54 ± 0,07* ng/dl, n = 6-7) e o índice HOMA (C = 18.319 ± 3.500; Ob = 25.151 ± 4.100*, n = 6-7) foram significativamente maiores nos obesos em comparação ao grupo controle (*p < 0,05).

Na ausência de L-NAME, a reatividade à noradrenalina da aorta intacta foi semelhante entre ratos sob dieta rica em gordura e aqueles sob dieta padrão (Figura 2 e Tabela 2). A remoção do endotélio causou um desvio à esquerda das curvas à noradrenalina que foi semelhante entre aorta de ratos controles e obesos (Figura 2 e Tabela 2). Este procedimento também determinou um aumento semelhante na resposta máxima à noradrenalina em aortas de ratos controles e obesos (Figura 2 e Tabela 2).

A presença de L-NAME produziu um desvio à esquerda nas curvas à noradrenalina que foi menor em aortas intactas de ratos sob dieta rica em gordura do que de ratos controles (Figura 2 e Tabela 2). Esse inibidor também produziu um aumento da resposta máxima da aorta à noradrenalina que foi semelhante entre os grupos controle e obeso (Figura 2 e Tabela 2).

Independente da presença de L-NAME, a reatividade à noradrenalina não diferiu entre as aortas sem o endotélio (Figura 2 e Tabela 2).

Discussão

Nesse estudo, os ratos com dieta rica em gordura desenvolveram obesidade caracterizada pelo aumento no peso corporal final e na massa de tecido adiposo. Embora

Tabela 1 - Efeito da obesidade induzida por dieta rica em gorduras nas características gerais dos ratos

Características	Controle	Obeso
PCF (g)	498 ± 26	562 ± 36*
IA (g)	25,1 ± 1,7	21,8 ± 1,8*
IC (g kcal/dia)	74,3 ± 5,4	86,1 ± 6,2*
GE (g)	6,65 ± 1,96	9,21 ± 3,80*
GR (g)	7,86 ± 2,35	11,58 ± 4,90*
GV (g)	8,31 ± 3,37	11,43 ± 4,58*
IA (%)	4,28 ± 1,65	5,96 ± 1,54*
PAF (mmHg)	130,7 ± 5,7	134,6 ± 6,9

Ratos controles (n = 6) receberam uma dieta padrão (4% gordura, 42,7% carboidratos e 22% proteína) e ratos obesos (n = 7) receberam uma dieta rica em gorduras (20% gordura, 26,4% carboidratos e 20% proteína) por 30 semanas. PCF - peso corporal final; IA - ingestão de alimento; IC - ingestão calórica; GE - gordura epididimal; GR - gordura retroperitoneal; GV - gordura visceral; IA - índice de adiposidade; PAF - pressão arterial final. Valores são expressos como médias ± DP. *p < 0,05 vs controle (teste t de Student para amostras independentes).

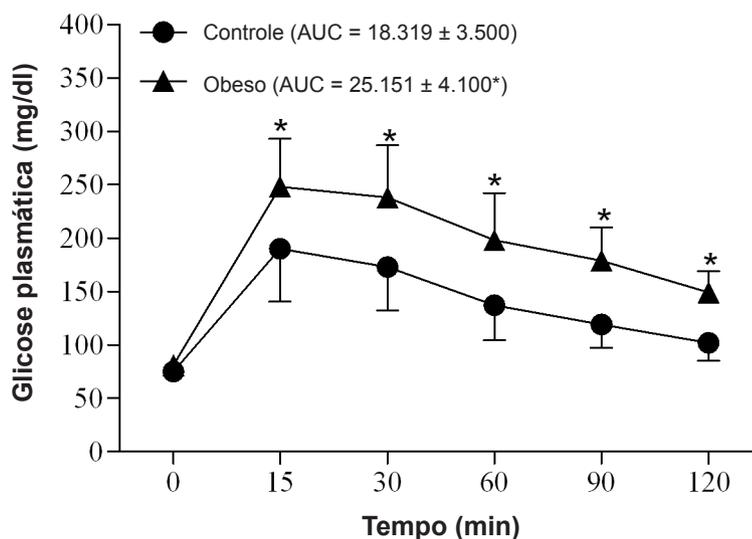


Fig. 1 - Teste de tolerâncias à glicose em ratos controles recebendo uma dieta padrão: 4% gordura, 42,7% carboidratos e 22% proteína por 30 semanas (n = 22) e ratos obesos, submetidos à 30 semanas de dieta com alto teor de gordura: 20% gordura, 26,4% carboidratos e 20% proteína (n = 22). Valores são expressos como médias \pm desvios-padrão. AUC - área sob a curva para glicose. * $p < 0,05$ controle vs obeso; ANOVA para medidas repetidas e teste post hoc de Bonferroni.

o grupo obeso tenha ingerido menos comida, o maior ganho de peso exibido por esses animais ocorreu muito provavelmente devido ao aumento de ingestão de calorias e à eficiência da alimentação em relação aos controles. Além disso, os ratos obesos desenvolveram distúrbios metabólicos tais como intolerância à glicose, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, características comumente relacionadas à obesidade humana^{15,19,20}. A resistência à insulina, definida como diminuição da sensibilidade e/ou resposta às ações metabólicas da insulina, é uma característica fundamental da diabete, obesidade e dislipidemia²¹. Neste contexto, foi mostrado um índice HOMA aumentado nos ratos obesos, indicando o desenvolvimento de resistência à insulina nestes animais, conforme relatado previamente por Naderalli e cols.²² em ratos sob dieta específica.

Alguns estudos experimentais elataram prejuízo de dietas altamente calóricas sobre a reatividade vascular. Por exemplo, dieta rica em gordura compromete a vasodilatação dependente do endotélio^{23,24}. Isto pode, pelo menos em parte, explicar o aumento do risco de doença vascular em indivíduos e animais obesos. Além disso, a terapia antioxidante melhora a função endotelial^{25,26}, sugerindo estresse oxidativo induzido por dieta na vasculatura. No presente estudo, os ratos sob dieta rica em gordura tiveram alteração vascular significativa, em particular uma acentuada melhora da função endotelial que foi revelada na presença de L-NAME. Em outras palavras, a obesidade induzida pela dieta não alterou a reatividade da aorta à noradrenalina na ausência de L-NAME. Contudo, a presença deste inibidor produziu um desvio à esquerda das curvas à noradrenalina que foi menor na aorta dos ratos obesos em relação aos ratos controles. Além disso, a dieta rica em gordura não induziu qualquer mudança na reatividade do músculo liso

da aorta à noradrenalina. Esta conclusão pode ser inferida da observação que, independentemente da presença de L-NAME, a reatividade das aortas sem endotélio não diferiu entre os grupos controle e obeso.

A maior resistência da aorta de ratos obesos aos efeitos do L-NAME faz supor um aumento da atividade da via L-arginina/NO endotelial na vasculatura de ratos obesos. Além disso, este aumento da biodisponibilidade de NO em ratos sob dieta rica em gordura pode representar um mecanismo de adaptação para contrabalançar o prejuízo de dietas excessivamente calóricas sobre a reatividade vascular na obesidade, principalmente o estresse oxidativo^{25,26}. A melhora da via NO endotelial poderia também explicar a ausência de mudanças na pressão arterial dos ratos obesos, um parâmetro que se mostra frequentemente aumentado na obesidade humana e animal^{27,28}. Estes achados confirmam o “paradoxo da obesidade”⁶ e podem ajudar no entendimento dos mecanismos responsáveis por essa condição.

Finalmente, a literatura também relata que a vasodilatação levando à um aumento do fluxo sanguíneo é a principal consequência fisiológica da produção de NO estimulada pela insulina no endotélio vascular²⁹. Além disso, o hormônio leptina é capaz de ativar diretamente a produção de NO em vasos e esta ativação é dependente da integridade endotelial³⁰. Assim, a hiperinsulinemia e hiperleptinemia observadas em animais alimentados com dieta rica em gordura podem ser parcialmente responsáveis pelo aumento da produção e/ou liberação de NO endotelial na vasculatura de ratos obesos.

No geral, este estudo indica que a obesidade induzida por dieta rica em gordura promove alterações metabólicas e vasculares. A alteração vascular foi caracterizada por uma melhora na via L-arginina/NO endotelial, provavelmente

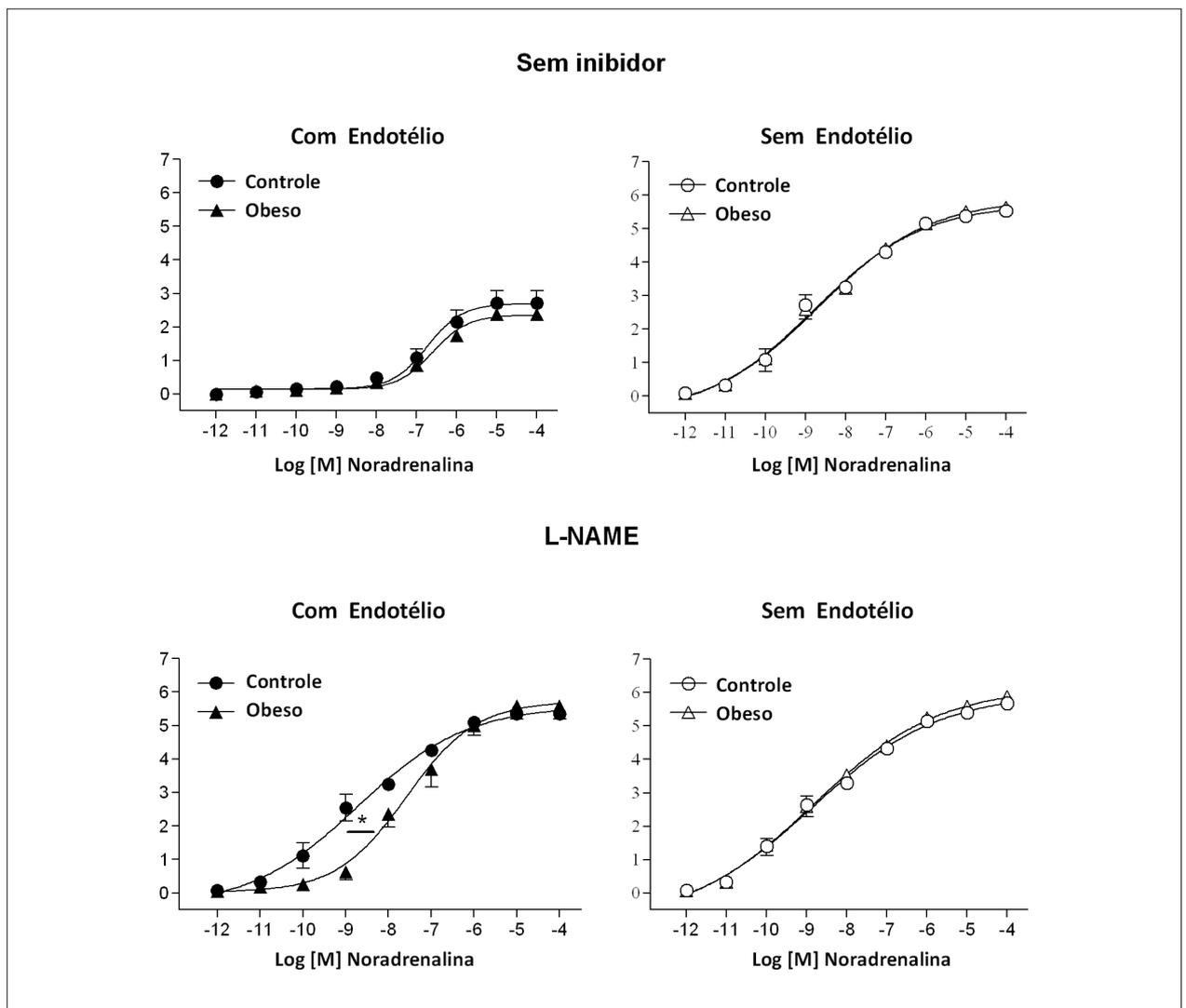


Fig. 2 - Curvas concentração-efeito à noradrenalina, na ausência e presença de L-NAME (3×10^{-4} M), obtidas em dois anéis, um com (símbolo sólido) e o outro sem (símbolo vazio) endotélio, da mesma aorta torácica de ratos controles (recebendo uma dieta padrão: 4% gordura, 42,7% carboidratos e 22% proteína por 30 semanas, $n = 6$) e obesos (recebendo dieta com alto teor de gordura: 20% gordura, 26,4% carboidratos e 20% proteína por 30 semanas $n = 7$). * $p < 0,05$; ANOVA e teste de Tukey.

Tabela 2 - Resposta máxima e valores de EC50% à noradrenalina, obtidos em dois anéis, um com e o outro sem o endotélio, na presença e ausência de L-NAME (3×10^{-4}), da mesma aorta torácica de ratos controles e obesos

Grupos		Resposta máxima (g)		EC50	
		Com endotélio	Sem endotélio	Com endotélio ($\times 10^{-7}$ M)	Sem endotélio ($\times 10^{-8}$ M)
Controle ($n = 6$)	Sem inibidor	$2,69 \pm 0,10$	$5,74 \pm 0,40\ddagger$	1,84 (0,83-4,07)	0,16‡ (0,06-0,42)
	L-NAME	$4,91 \pm 0,18^*$	$5,60 \pm 0,22$	0,02* (0,01-0,04)	0,14 (0,05-0,38)
Obeso ($n = 7$)	Sem inibidor	$2,35 \pm 0,07$	$5,90 \pm 0,38\ddagger$	2,49 (1,41-4,38)	0,22‡ (0,08-0,55)
	L-NAME	$5,33 \pm 0,18^*$	$5,72 \pm 0,28$	0,21*† (0,11-0,40)	0,15‡ (0,05-0,43)

Ratos controles receberam uma dieta padrão (4% gordura, 42,7% carboidratos e 22% proteína) e ratos obesos receberam uma dieta rica em gorduras (20% gordura, 26,4% carboidratos e 20% proteína) por 30 semanas. Resposta máxima e EC50 são expressos como média \pm EPM e média seguida por intervalo de confiança de 95% em parêntesis, respectivamente. * $p < 0,05$ vs controle respectivo; † $p < 0,05$ vs controle/L-NAME; ‡ $p < 0,05$ vs respectiva aorta com endotélio; ANOVA e teste de Tukey. n - número de animais.

relacionada às hiperinsulinemia e hiperleptinemia induzidas pela dieta. Finalmente, a maior resistência aos efeitos do L-NAME na aorta dos ratos obesos em relação aos ratos controle suscita considerações sobre a menor vulnerabilidade cardiovascular de indivíduos obesos na presença de patologias associadas que causam danos à atividade do sistema NO.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP, processo 07/57495-0 e 07/59747-7, pelo apoio financeiro.

Referências

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.
2. O'Brien PE, Dixon JB. The extent of the problem of obesity. *Am J Surg*. 2002;184(6B):4S-8S.
3. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2522-5.
4. Tschöp M, Heiman ML. Rodent obesity models: an overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(6):307-19.
5. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006;99(9):565-79.
6. Lüscher TF, Tanner FC. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertens*. 1993;6(7 Pt 2): 283S-93S.
7. Curtis JP, Selzer JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):55-61.
8. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):578-84.
9. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano MJ. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2004;164(21):2326-32.
10. Vane JR. Control of the circulation by endothelial mediators. Inaugural G.B. West Memorial Lecture. *Int Arch Allergy and Immunol*. 1993;101(4):333-45.
11. Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-Enos Pathway. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):165-71.
12. Martins MA, Catta-Preta M, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB, Brunini TC, Mendes-Ribeiro AC. High fat diets modulate nitric oxide biosynthesis and antioxidant defense in red blood cells from C57BL/6 mice. *Arch Biochem Biophys*. 2010;499(1-2):56-61.
13. Committee on Care and Use of Laboratory animals. Guide for the care and use of laboratory animals. Bethesda: National Institute of Health; 1985.
14. Stunkard AJ, Wadden TA, (editors). Obesity: theory and therapy. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993.
15. Barnes MJ, Lapanowski K, Conley A, Rafols JA, Jen KL, Dunbar JC. High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic mu opioid receptors. *Brain Res Bull*. 2003;61(5):511-9.
16. Fatani S, Pickavance LC, Sadler CJ, Harrold JA, Cassidy R, Wilding JPH, et al. Differential vascular dysfunction in response to diets of differing macronutrient composition: a phenomenological study. *Nutr Metab*. 2007;4:15.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Dijon Henrique Salomé Campos pela Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp.

17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
18. Cordellini S, Carvalho MH, Scivoletto R, Fortes ZB, Nigro D. Indirect evidence for an endothelium-derived contracting factor release in aorta of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens*. 1990;8(1):53-60.
19. de Moraes C, Davel AP, Rossoni LV, Antunes E, Zanesco A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC Physiol*. 2008;8:12.
20. Relling DP, Esberg LB, Fang CX, Johnson WT, Murphy EJ, Carison EC, et al. High-fat diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. *J Hypertens*. 2006;24(3):549-61.
21. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007;28(5):463-91.
22. Naderali EK, Fatani S, Williams G. Chronic withdrawal of a high-palatable obesity-inducing diet completely reverses metabolic and vascular abnormalities associated with dietary-obesity in the rat. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):63-9.
23. Naderali EK, Brown MJ, Pickavance LC, Wilding JPH, Doyle PJ, Williams G. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triglycerides. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):499-506.
24. Naderali EK, Pickavance LC, Wilding JPH, Williams G. Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100(6):635-41.
25. Sato J, O'Brien T, Katusic ZS, Fu A, Nygren J, Singh R, et al. Dietary antioxidant preserves endothelium dependent vasorelaxation in overfed rats. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):327-33.
26. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA*. 1997;278(20):1682-6.
27. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):625-33.
28. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens*. 1994;12(12):1433-7.
29. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
30. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes*. 2002;51(1):168-73.