

Hipertensão e inflamação: papel da obesidade

Hypertension and inflammation: contribution of obesity

Heno Ferreira Lopes¹

RESUMO

A obesidade já atingiu proporção epidêmica em alguns países do mundo. As conseqüências dessa epidemia de obesidade são muitas, e a morbidade e a mortalidade por doenças cardiovasculares são importantes componentes dessa lista de conseqüências. A associação da obesidade com hipertensão e outros fatores de risco cardiovasculares, tais como resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia é forte e freqüente. Esse agrupamento de fatores de risco, em alguns pacientes, caracterizado como síndrome metabólica, tem alta prevalência na população de adultos e tem sido detectado também em crianças e adolescentes. Os mecanismos envolvidos na doença vascular resultante desse agrupamento de fatores de risco incluem o aumento de citocinas, tais como as interleucinas, principalmente a 1 e a 6, o TNF- α e de moléculas de adesão, principalmente a ICAM e VCAM. Essas citocinas pró-inflamatórias participam diretamente nos mecanismos da formação da placa de ateroma, que quando complicada (fissura, trombose) resulta doenças cardiovasculares (angina, infarto do miocárdio, miocardiopatia).

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade, hipertensão, inflamação, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Obesity has already reached epidemic proportion in some countries in the world. The consequences of this obesity epidemic are several, and the cardiovascular morbidity and mortality are the main component of this consequence list. The association of obesity with hypertension and others cardiovascular risk factors like insulin resistance, glucose intolerance, and dyslipidemia is strong and common. This cardiovascular risk factor cluster, also characterized as metabolic syndrome in some patients, has high prevalence in adults and has been seen in children and adolescents. The mechanisms involved in the vascular disease resulted from this cardiovascular risk factor cluster include the increase in cytokines like interleucines, mainly the number 1 and 6, the TNF- α , and adhesion molecules, mainly ICA and VCAM. These pro-inflammatory cytokines are involved directly in the mechanisms of atherom plaque, which when complicate (fissure, thrombosis) results in cardiovascular diseases (angina, myocardial infarct, cardiomyopathy).

KEY WORDS

Obesity, hypertension, inflammation, cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A obesidade já atingiu proporções em caráter epidêmico em países desenvolvidos e nos em desenvolvimento. Esse fato gerou preocupação geral para os órgãos de saúde em nosso meio e em diversos países do mundo. Do ponto de vista de saúde pública, a obesidade resulta um gasto muito alto, principalmente pelo fato de esta estar relacionada com um grande número de doenças e

fatores de risco para a doença cardiovascular. Dentre os fatores de risco para a doença cardiovascular associados à obesidade, podem-se destacar a hipertensão, a dislipidemia, a resistência à insulina, a glicemia de jejum alterada, a intolerância à glicose e o diabetes como desfecho final. A obesidade e os fatores de risco cardiovasculares associados com esta resultam maior chance de o indivíduo desenvolver a doença aterosclerótica. Além disso,

Recebido: 13/9/2007 Aceito: 26/10/2007

¹ Médico da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração, doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Correspondência para: Heno Ferreira Lopes, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco II, 2º andar, sala 8 – 05403-000 – Cerqueira César, São Paulo, SP. Fone: (11) 3069-5084, Fax: (11) 3069-5948. E-mail: hipheno@incor.usp.br

existe uma associação direta da obesidade com a atividade simpática e com a inflamação, também envolvidas no processo aterosclerótico^{1,2}. Esse fato desencadeou grande preocupação em combater a obesidade, que é um fator de risco, *per se*, e que de certa forma contribui para a emergência de outros, ampliando, assim, o risco cardiovascular. O controle da obesidade significa redução de risco cardiovascular em cascata. Ou seja, a redução do peso resulta melhora de outros fatores de risco cardiovascular, tais como a hipertensão, a dislipidemia e o diabetes. A associação da obesidade com hipertensão arterial, alterações no metabolismo lipídico, alterações no metabolismo da glicose e com a aterosclerose vem sendo objeto de estudos há muitos anos. Mais recentemente, uma nova gama de trabalhos científicos vem sendo realizada com foco mais voltado para a obesidade central e a relação da obesidade com a inflamação começou a ganhar mais destaques. A seguir, será abordada a relação da obesidade com a hipertensão arterial e a inflamação.

OBESIDADE E HIPERTENSÃO

Os mecanismos da hipertensão associados à obesidade são complexos. O aumento da atividade simpática parece ser um dos principais mecanismos envolvidos na hipertensão do obeso. Porém existem estudos envolvendo animais e homens em que a função simpática diminuída e aumentada já foram demonstradas³. Mas, de um modo geral, a literatura tem demonstrado uma hiperativação simpática em um grande grupo de indivíduos hipertensos obesos. Vários estudos fornecem pistas na patogênese e nas conseqüências da hiperatividade simpática na obesidade. Em subgrupos de indivíduos obesos, o tônus simpático está aumentado no rim, no musculoesquelético e em vasos periféricos^{4,6}. A ativação simpática em vários locais-alvos parece ter importante papel na patogênese da resistência à insulina relacionada com a obesidade^{7,8}, da hipertensão^{9,12} e da ativação do sistema renina-angiotensina¹²⁻¹⁴. Do ponto de vista experimental, a obesidade induzida pelo excesso de alimentos em animais saudáveis está associada com a ativação simpática e a hipertensão^{9,15}. O aparecimento das modificações do simpático induzidas pela alimentação parece preceder e desencadear alterações na atividade do sistema renina-angiotensina^{9,12}. Em alguns desses modelos, hipertensão é prevenida ou revertida por agonistas dos receptores α -2 centrais ou pelo bloqueio combinado dos receptores α -1 e β -adrenérgicos^{9,11}. Tudo indica que a obesidade e a resistência à insulina ativam o sistema nervoso simpático e que a relação entre obesidade, resistência à insulina e função simpática é complexa e deve ser modificada por fatores genéticos e ambientais¹⁶.

O estudo da atividade simpática em humanos pode ser feita de diversas formas. Na prática clínica e em pesquisas usa-se a dosagem de catecolaminas no plasma e na urina, o *turnover* de

norepinefrina sistêmico ou regional e o registro direto do nervo ou microneurografia. Também a análise espectral para análise de variabilidade de frequência cardíaca no domínio de frequência é um instrumento para avaliar o balanço simpático parassimpático. Os métodos aqui apontados têm sido empregados em pesquisas e demonstrado maior atividade simpática em obesos. Esse aumento da atividade simpática está relacionado com outras modificações sistêmicas que em conjunto resulta hipertensão. Existem situações que de forma isolada ou interagindo com o sistema nervoso simpático contribuem para a manutenção da pressão elevada no indivíduo obeso. Dentre essas alterações, podem-se destacar a hiperinsulinemia, a hiperleptinemia e o aumento dos ácidos graxos.

A hiperinsulinemia, largamente estudada em nossos dias, tem relação com a hipertensão. Nesse sentido, estudos em animais e humanos indicam que elevação na insulina plasmática, até mesmo dentro dos valores fisiológicos, ativa o sistema nervoso simpático. Como mecanismos prováveis para explicar a relação da hiperinsulinemia com hipertensão, imagina-se que os efeitos pressores da insulina como o aumento da ativação simpática e a retenção de sódio pelo rim estejam exacerbados e o efeito hipotensor (vasodilatação) esteja reduzido. Os estudos de Anderson *et al.* já demonstraram que hiperinsulinemia euglicêmica aumenta atividade simpática para a musculatura esquelética em jovens saudáveis e indivíduos idosos, assim como nos indivíduos com hipertensão limítrofe^{17,18}.

Em relação à leptina, um peptídeo produzido pelo tecido adiposo e relacionado com a saciedade a nível central, vários estudos documentaram que ela induz a ativação do simpático em animais e humanos. Semelhante à insulina, a leptina tem ações que são potencialmente pressoras e outros efeitos que são depressores¹⁶. Por exemplo, ela age diretamente no rim, aumentando a excreção renal de sódio e a produção de óxido nítrico, o que pode resultar queda da pressão arterial. Ela também aumenta o tônus simpático no rim, nas adrenais e no coração, o que pode aumentar a pressão arterial. Enquanto a infusão de leptina a curto prazo em animais tipicamente não aumenta a pressão arterial, infusão de leptina a longo prazo tem efeito pressórico. Ao passo que infusões de leptina a curto prazo são natriuréticas, a retenção de sódio emerge com a redução no fluxo de sangue renal e aumenta a resistência vascular renal durante infusões prolongadas. Essas e outras evidências colocam a leptina em alguns modelos de hipertensão associada à obesidade. Embora a insulina e a leptina possam ativar o sistema nervoso simpático, o padrão regional da ativação simpática com esses dois peptídeos são diferentes. Além disso, em humanos, em análise multivariada a atividade simpática para musculatura esquelética parece ser mais relacionada com leptina plasmática do que insulina¹⁹.

Os ácidos graxos não-esterificados (AGNEs) são, em geral, elevados em indivíduos com obesidade central e agregação de fatores de risco^{20,21}. Esses ácidos graxos elevados são fortemente responsáveis por anormalidades do metabolismo da glicose, e lipídios que acompanham a resistência à insulina, comum no indivíduo obeso^{22,23}. Em estudo envolvendo *minipigs*, o aumento nos AGNEs, resultante da infusão de Intralipid®, uma fonte de triglicérides, e heparina, que ativa a lipoproteína lipase e acelera a hidrólise de ácidos graxos dos triglicérides, resultou vasoconstrição e aumento da pressão arterial²⁴. Em humanos, o aumento de AGNEs ao dobro durante infusão de Intralipid® e heparina resultou aumento da pressão arterial de ~12-14 mmHg x 6–8 mmHg em um período de quatro horas²⁵. Apesar do aumento da pressão arterial, a frequência cardíaca aumentou ~8 bpm, o que consiste na ativação neurogênica. Em outro estudo, a infusão de Intralipid® e heparina também piorou a vasodilatação endotélio-dependente e aumentou a reatividade pressórica mediada pelo receptor α -1 adrenérgico^{26,27}. Esses dois efeitos podem estar ligados, uma vez que o óxido nítrico parece atenuar na vasoconstrição mediada pelo receptor α -adrenérgico²⁸. Um ou mais dos efeitos dos AGNEs pode explicar a associação independente destes como preditores de futura hipertensão, como demonstrado no estudo prospectivo Paris²⁹. A infusão de ácidos graxos em filhos de pais hipertensos, população com maior propensão a desenvolver hipertensão, resulta maior aumento de pressão arterial que em filhos de pais normotensos³⁰. Um possível mecanismo para esse maior aumento da pressão arterial seria a exacerbação da atividade simpática. A elevação dos ácidos graxos plasmáticos em humanos também piora a sensibilidade barorreflexa³¹, enquanto ocorre o aumento do controle simpático e piora do controle do parassimpático da variabilidade da frequência cardíaca³². Uma vez que menor variabilidade da frequência cardíaca está associada com maior taxa de mortalidade, essas observações podem prover um potencial mecanismo ligando o aumento de ácidos graxos com morte súbita no estudo prospectivo Paris³³.

As citocinas vêm sendo exploradas de forma especulativa dentre os potenciais mecanismos envolvidos no aumento da atividade simpática na obesidade. Sabe-se que os adipócitos do tecido adiposo branco produzem uma variedade de citocinas inflamatórias na proporção de seus volumes, e a obesidade está associada com o aumento de vários destes peptídeos pró-inflamatórios³⁴. O TNF- α , uma citocina produzida pelo adipócito, estimula a produção de endotelina-1 e de angiotensinogênio *in vitro*^{35,36}. O tecido adiposo produz, além de citocinas, vários peptídeos e outras moléculas que podem estar aumentadas entre indivíduos obesos³⁷. Produtos eicosanóides, por exemplo, modulam a atividade autonômica³⁸ de forma significativa na clínica³⁹. Logo, anormalidades no metabolismo dos eicosanóides

na obesidade poderiam contribuir potencialmente para defeitos na ativação e na inibição simpática. Além das substâncias já citadas, outras como o óxido nítrico^{40,41}, as endorfinas⁴²⁻⁴⁴ e o neuropeptídeo Y⁴⁵ têm relação com a modulação simpática e possivelmente têm papel importante na hipertensão associada à obesidade.

Por último, tratando-se de obesidade e hipertensão, vale a pena ressaltar a importância da apnéia obstrutiva do sono, condição clínica freqüente em pacientes obesos, que tem relação não só com a ativação simpática, mas também com a resistência à insulina, com a hiperleptinemia e a hiperleptinemia, comumente observadas no paciente com obesidade⁴⁶⁻⁴⁸.

OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

A obesidade além de ser um fator de risco isolado, está associada com um grande número de doenças que acometem diferentes partes do organismo. Do ponto de vista cardiovascular, sabe-se que a obesidade, *per se*, é um fator de risco e está associada com diferentes outros fatores de risco. Dentre eles podem-se destacar a hipertensão arterial, o diabetes e a dislipidemia. A doença cardiovascular é uma consequência da instalação do processo aterosclerótico no organismo. Há muitos anos já vem sendo descritos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose. A hipercolesterolemia, a hipertensão e o diabetes são fatores que têm participação ativa nos mecanismos fisiopatogênicos da placa de ateroma. Mais recentemente, tem sido enfatizada a importância da inflamação no desenvolvimento da aterosclerose e a inflamação é mediada por várias citocinas. A obesidade hoje tem sido vista como um estado inflamatório de baixa intensidade. Isso se deve ao fato do tecido adiposo branco produzir uma séria de citocinas ou adipocitocinas que estão envolvidas nesse processo inflamatório. Há vários mecanismos para poder explicar a atividade inflamatória relacionada com a adiposidade. Um ponto importante é que o aumento de tecido adiposo tem relação com a resistência à insulina, essa, por sua vez, tem relação com doenças cardiovasculares. Os mecanismos fisiopatológicos para a resistência à insulina quem levam à doença cardiovascular são vários: a) intolerância à glicose e hiperglicemia facilitam a formação de produtos glicosados, que interagem com receptores para produtos glicosados e promovem diretamente a aterosclerose por meio da modificação da função endotelial, de macrófagos e células musculares lisas⁴⁹; b) aumento da concentração de apoproteína B e aumento da proporção da fração de partículas de LDL-colesterol pequena e densa, redução do HDL-colesterol e aumento de triglicérides^{50,51}; c) a resistência à insulina reduz a produção de óxido nítrico, prejudicando a vasodilatação mediada pelo endotélio⁵²; d) a resistência à insulina contribui para o desenvolvimento da hipertensão, que é um fator de risco para doenças

cardiovasculares^{51,52}; e) a resistência à insulina aumenta o risco de trombose por meio do mecanismo que envolve aumento de PAI-1⁵²⁻⁵⁶; f) a resistência à insulina, *per se*, é caracterizada por um estado pró-inflamatório, pois está associada com elevada concentração de marcadores inflamatórios. Em relação ao último item, sabe-se que defeitos da ação da insulina ao nível dos tecidos-alvo, tais como músculo, fígado e o tecido adiposo levam a um aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade⁵⁷. Sem levar em conta o que se iniciou primeiro, o que se sabe é que a relação da resistência à insulina e o processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz resistência à insulina, e a resistência à insulina, comumente associada à obesidade central, por sua vez, acentua o processo inflamatório⁵⁸. As adipocitocinas produzidas no tecido adiposo modulam uma série de eventos fisiológicos e fisiopatológicos no organismo humano. Na obesidade humana e em modelos animais de obesidade ocorre uma hiperexpressão de TNF- α ao nível do tecido adiposo, secundário a um aumento de síntese e a uma estabilização da citocina no adipócito com aumento de sua vida média. O nível circulante de receptores solúveis de TNF- α correlaciona-se com o índice de massa corpórea e a cintura abdominal e é seis vezes maior em mulheres obesas do que nos controles com peso normal. Apesar de haver certa confusão nos dados da literatura, parece haver uma inter-relação entre TNF- α e leptina. O aumento do TNF- α induz aumento de leptina e há uma relação entre nível de leptina e receptores livres circulantes de TNF- α . A produção de leptina é dependente do padrão de obesidade e ela está envolvida na função imune, já que aumenta a produção de citocinas e a fagocitose por macrófagos. De fato, em grandes obesos há relação entre níveis de leptina e concentração aumentada de marcadores inflamatórios^{59,60}.

Há evidências⁶¹ de que um processo inflamatório crônico de baixa atividade poderia representar o fator desencadeante na origem da resistência à insulina e eventualmente até no aparecimento do diabetes tipo 2. De acordo com essa hipótese, alguns estímulos como a superalimentação, principalmente à custa de alimentos ricos em gorduras saturadas, e também influências ambientais como estresse crônico poderiam, somados, causar um aumento de secreção de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , que levariam à resistência à insulina e ao agrupamento de fatores de risco cardiovascular associado com a adiposidade (síndrome metabólica). Recentemente foi demonstrada a associação de níveis de fibrinogênio, PAI-1 e proteína C reativa (PCR) com resistência à insulina. Há uma relação independente entre níveis de marcadores inflamatórios e resistência à insulina, o que poderia potencialmente explicar a associação entre hiperinsulinemia e doença cardiovascular. Dados da literatura sugerem uma participação direta da PCR no início ou na progressão da lesão

aterosclerótica. A PCR é um potente estimulador da produção de fator tissular por macrófagos, ativa o sistema do complemento *in vivo*, liga-se às lipoproteínas, como LDL e VLDL, facilitando sua agregação. Além disso, a PCR é expressa por monócitos, acumulando-se nas lesões ateroscleróticas incipientes na aorta e coronárias humanas. Como é sabido, o tratamento de vários componentes do agrupamento de fatores de risco denominado síndrome metabólica (adiposidade, dislipidemia e hipertensão arterial) tem efeitos benéficos em termos de prevenção do diabetes tipo 2 e da doença cardiovascular. Portanto, se um processo inflamatório crônico, subclínico, representa outra faceta da síndrome metabólica, o uso de antiinflamatórios poderia teoricamente ser considerado⁶². Há várias evidências sugerindo que o tecido adiposo visceral constitui um estado inflamatório crônico de baixa intensidade. A participação ativa desse tecido adiposo na regulação geral da homeostasia se faz por meio de adipocitocinas que são fatores que modulam a função fisiológica de outros órgãos e tecidos. O TNF- α tem um papel importante na regulação do metabolismo do tecido adiposo, assim como em sua distribuição. O gene do TNF- α parece influenciar a distribuição de gordura corporal de acordo com o sexo. No sexo masculino, o efeito mais significativo se expressa na circunferência abdominal e na espessura da dobra de pele suprapúbica, e no sexo feminino, o impacto é sobre a circunferência da raiz da coxa e na espessura da dobra de pele da mesma região. O elemento bem conhecido na cascata de efeitos do TNF- α que tem efeito regional dependente de sexo é a atividade da lipase lipoprotéica. Os níveis de RNAm e a atividade enzimática de lipase lipoprotéica são maiores nas células adiposas da região abdominal do que nas células adiposas da região da coxa no homem e vice-versa na mulher. A expressão de receptores para TNF- α nos obesos é duas vezes maior do que nos não-obesos, e há forte correlação entre a densidade de receptores de TNF- α com o índice de massa corpórea e com a circunferência abdominal⁶³. A IL-6 é secretada pelo tecido adiposo no homem em condições não inflamatórias e o tecido adiposo visceral produz três vezes mais IL-6 do que o tecido adiposo subcutâneo. Estudos dinâmicos em humanos sugerem que a concentração plasmática de IL-6 aumenta no período pós-prandial, paralelamente aos níveis de glicose e insulina, sugerindo que a IL-6 possa modular o metabolismo de glicose ao nível do tecido adiposo no estado alimentado. Aproximadamente 1/3 de toda IL-6 é produzida no tecido adiposo, como a drenagem venosa da adiposidade visceral segue pelo sistema porta até o fígado, o impacto metabólico da IL-6 no fígado é relevante. Existe também uma relação direta entre níveis de IL-6 circulantes e índice de massa corpórea, que é constante no sexo masculino e que no sexo feminino aparece na pós-menopausa sem reposição hormonal, já que o estrogênio inibe a secreção de IL-6⁶⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma correlação muito direta do índice de massa corpórea com alterações metabólicas, hipertensão e com o aumento do risco cardiovascular. Os mecanismos propostos são vários. A ativação do sistema nervoso simpático foi muito discutida na década de 1980 e hoje tem sido menos destacada na literatura. Porém não há como não valorizar esse aspecto para explicar as alterações que ocorrem na obesidade, até mesmo a inflamação de baixa intensidade observada na obesidade central. A meu ver, uma forma de explicar o agrupamento de fatores de risco cardiovascular discutido largamente na literatura como síndrome metabólica é entender melhor a participação do sistema nervoso simpático, pois essa alteração tem relação direta com obesidade, pressão arterial, metabolismo da glicose, componentes importantes da síndrome. Esses assuntos merecem discussão em futuros estudos.

REFERÊNCIAS

- Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:S12-8.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obes Rev* 2000;1:5-15.
- Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001;14:304S-9S.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538-42.
- Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987;80:812-7.
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31:415-20.
- Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993;21:618-23.
- Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P, Rocchini AJ. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension* 1999;33:548-53.
- Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:605-18.
- Wofford MR, Anderson DC, Jr. Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Anti-hypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001;14:694-8.
- Sowers JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catania R, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982;4:686-91.
- Esler M, Zweifler A, Randall O, Julius S, De Quattro V. The determinants of plasma renin activity in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1978;88:746-52.
- Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994;7:886-93.
- Carroll JF, Huang M, Hester RL, Cockrell K, Mizelle HL. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 1995;26:465-70.
- Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;33:537-41.
- Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997;29:700-5.
- Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992;19:621-7.
- 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 Relat Metab Disord* 2000;24:1183-7.
- Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989;83:1168-73.
- Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1020-4.
- Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-47.
- Castro Cabezas M, de Bruin TW, de Valk HW, Shoulders CC, Jansen H, Willem Erkelens D. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993;92:160-8.
- Bulow J, Madsen J, Hojgaard L. Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:291-6.
- Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1674-9.
- Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230-9.
- Haastrup AT, Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Intralipid enhances alpha1-adrenergic receptor mediated pressor sensitivity. *Hypertension* 1998;32:693-8.
- Thomas GD, Sander M, Lau KS, Huang PL, Stull JT, Victor RG. Impaired metabolic modulation of alpha-adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15090-5.
- Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, Warnet JM, Claude JR, Ducimetiere P, et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998;27:808-13.
- Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens* 2001;14:1032-7.
- Gadegbeku CA, Dhandayuthapani A, Sadler ZE, Egan BM. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2002;15:479-85.
- Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:723-30.
- Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
- Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, Emeis JJ, Tong PC, Ko GT, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:994-1008.
- Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17.
- Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:163-7.
- Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res* 2000;32:485-99.
- Brody MJ, Kadowitz PJ. Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. *Fed Proc* 1974;33:48-60.
- Stjarne L. Enhancement by indomethacin of cold-induced hypersecretion of noradrenaline in the rat in vivo by suppression of PGE mediated feed-back control? *Acta Physiol Scand* 1972;86:388-97.
- Qadri F, Carretero OA, Scicli AG. Centrally produced neuronal nitric oxide in the control of baroreceptor reflex sensitivity and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 1999;81:279-85.
- Tanioka H, Nakamura K, Fujimura S, Yoshida M, Suzuki-Kusaba M, Hisa H, et al. Facilitatory role of NO in neural norepinephrine release in the rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R1436-42.
- Konishi S, Tsunoo A, Otsuka M. Enkephalins presynaptically inhibit cholinergic transmission in sympathetic ganglia. *Nature* 1979;282:515-6.
- Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Bortoluzzi L, Boschi S, Capelli M, et al. The role of the opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal body fat distribution. *Metabolism* 1992;41:763-7.

44. McCubbin JA, Surwit RS, Williams RB, Nemeroff CB, McNeilly M. Altered pituitary hormone response to naloxone in hypertension development. *Hypertension* 1989;14:636-44.
45. Balasubramaniam A. Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones. *Am J Surg* 2002;183:430-4.
46. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
47. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
48. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
49. Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S77-80.
50. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37.
51. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B-25B.
52. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
53. Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997;46:1594-600.
54. Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9959-63.
55. Chen YQ, Su M, Walia RR, Hao Q, Covington JW, Vaughan DE. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998;273:8225-31.
56. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:336-44.
57. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S25-8.
58. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:424-31.
59. Chu NF, Spiegelman D, Yu J, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and four-year weight gain among US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:346-53.
60. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997;100:2777-82.
61. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-8.
62. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
63. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem 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.
64. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-4.