

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE - ICBS
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – FISILOGIA
NÍVEL DOUTORADO**

SIGNORÁ PERES KONRAD

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E HEMODINÂMICAS NA OBESIDADE VISCERAL
EM RATOS: REPERCUSSÕES NA FUNÇÃO AUTONÔMICA**

**PORTO ALEGRE
2009**

SIGNORÁ PERES KONRAD

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E HEMODINÂMICAS NA OBESIDADE VISCERAL
EM RATOS: REPERCUSSÕES NA FUNÇÃO AUTONÔMICA**

**Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Doutor(a),
pelo Programa de Pós-graduação em
Ciências Biológicas: Fisiologia.**

Orientadora: Profa Dra Maria Claudia Irigoyen

**PORTO ALEGRE
2009**

**“Se as coisas são inatingíveis.....ora!
Não é motivo para não querê-las.....
Que tristes os caminhos, se não fora
a presença distante das estrelas!”**

Mário Quintana.

RESUMO

Principais causas de morbi-mortalidade mundial, as doenças cardiovasculares têm o início de sua fisiopatologia em idade precoce e, maior predisposição para seu desenvolvimento na vigência das manifestações clínicas da síndrome metabólica como intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão. Este trabalho foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito da dieta de cafeteria em ratos, sobre variáveis morfométricas, metabólicas e hemodinâmicas associadas às alterações no controle autonômico. Foram utilizados 32 animais, distribuídos em 2 grupos, com delineamento experimental que compreendeu o tratamento com a dieta (24 semanas) e a coleta dos dados. O modelo experimental usado permitiu observar presença de maior adiposidade abdominal, triacilglicerídeos aumentados caracterizando dislipidemia, aumento da glicemia de jejum e redução da resposta de decaimento da glicose, mostrando aumento da resistência à ação periférica da insulina. Observaram-se também HDL-c mais baixo, similaridade nos valores de pressão arterial e frequência cardíaca e alterações importantes no controle autonômico como, redução da variabilidade da frequência cardíaca, modificação no balanço simpato-vagal em favor da modulação simpática sobre a vagal, e correlação direta com os níveis de triacilglicerídeos. Em conjunto, esses achados demonstraram que a dieta de cafeteria induziu alterações de peso corporal e dos depósitos de gordura visceral (TAB) e muscular (TAM) em ratos normotensos acompanhadas de alterações precoces do sistema nervoso autônomo, identificando-se um papel relevante e precoce desse sistema na fisiopatologia da doença cardiovascular associada às alterações metabólicas.

Palavras-chave: Dieta de cafeteria. Adiposidade abdominal. Síndrome metabólica. Variabilidade da frequência cardíaca. Controle autonômico.

ABSTRACT

Cardiovascular disease that has been the leading causes of morbidity and mortality in the global world has the beginning of its pathophysiology in precocious age and, greater predisposition for its development in the validity of the clinical manifestations of the metabolic syndrome as to the glucose intolerance, insulin resistance, dyslipidemia, obesity and hypertension. This study was lead with the objective to evaluate the effect of the cafeteria diet in rats, on morphometric, metabolic and hemodynamic parameters associated with the alterations of autonomic control. Rats (n=32) were distributed in 2 groups, one under cafeteria diet and the other on standard food (24 weeks). At the end of the experimental period data were collected. The treated animals presented bigger abdominal adiposity, increased tryacilglicerides characterizing dyslipidemia and increased of the fasting glycemia. The rate of glucose decay was also reduced showing increased peripheral insulin resistance. It was also observed lower HDL-c levels while values of arterial pressure and heart rate did not change. However significant changes in autonomic control of circulation as reduction of heart rate variability as well as increased sympathovagal balance were also observed. These changes were positively correlated with tryacilglicerides levels indicating that cafeteria diet induced not only alterations of body weight but also of the adipose deposits characterizing visceral (WAT) and muscular fat (BAT). Finally the results suggest that autonomic changes may be the early marker of cardiovascular impairment associated with metabolic illness.

Key words: Cafeteria diet. Abdominal adiposity. Metabolic syndrome. Heart rate variability, Autonomic control.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Composição da dieta de cafeteria	
FIGURA 2 – Consumo alimentar médio mensal	
FIGURA 3 – Consumo energético médio diário.....	
FIGURA 4 - Valores médios do consumo hídrico.....	
FIGURA 5 – Evolução do ganho de massa corporal.....	
FIGURA 6 – Ganho de massa corporal.....	
FIGURA 7 – A – Rato grupo cafeteria e B – Rato grupo controle	
FIGURA 8 – Glicemia de jejum.....	
FIGURA 9 – Constante de decaimento da glicose (K_{ITT}).....	
FIGURA 10 – Colesterol Total.....	
FIGURA11 – HDL colesterol.....	
FIGURA 12 – Relação Colesterol Total/HDL Colesterol	
FIGURA 13 – LDL Colesterol	
FIGURA 14 – Triacilglicerídeos	
FIGURA 15 – Exemplo de análise espectral aplicada a series de tacograma.....	
FIGURA 16 – Correlação variabilidade da freqüência cardíaca e triacilglicerídeos.....	

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 – Composição centesimal dos constituintes das dietas cafeteria e padrão....
- TABELA 2 – Composição centesimal, ácidos graxos saturados e fibras alimentares...
- TABELA 3 – Percentual diário médio de Sódio
- TABELA 4 – Índice glicêmico e carga glicêmica da dieta de cafeteria
- TABELA 5 – Composição corporal média
- TABELA 6 – Peso corporal final, CNA e índice de Lee
- TABELA 7 – Morfometria miocárdica
- TABELA 8 – Valores de pressão arterial e frequência cardíaca.....
- TABELA 9 - Avaliação do controle autonômico – análise espectral.....
- TABELA 10 – Correlações entre parâmetros metabólicos e controle autonômico.....
- TABELA 11 – Relação de estudos com a dieta de cafeteria no tratamento de ratos e critérios de avaliação de obesidade dietética

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III.....

LISTA DE ABREVIATURAS

AG – ácido graxo, -s
AGL – ácido graxo livre, -s
AGNE – ácido graxo não esterificado, -s
AGS – ácido graxo saturado, -s
AGPI – ácido graxo poliinsaturado, -s
AS – atividade simpática
DCV – doença cardiovascular, -s
DCTN – doença crônica não transmissível, -s
AMP – monofosfato de adenosina
AMPK – proteína quinase ativada por AMP
AR – auto-regressivo
ATP – trifosfato de adenosina
CG – carga glicêmica
CNA – comprimento naso-anal
DCNT – doenças crônicas não transmissíveis
DCV – doença cardiovascular
DP – desvio padrão
DRIs – *Dietary Reference Intakes*
EPI - epididimal
F - fêmea
FC – frequência cardíaca
FFA - *Free fatty acids*
GB – ganho de peso
GLUT 1 - Transportador da glicose 1
GLUT 4 – Transportador da glicose 4
HDL-c - *High Density Lipoprotein* Collesterol
HF – *High Frequency*
IG – índice glicêmico
IHC – índice de hipertrofia cardíaca
IHVE - índice de hipertrofia do ventrículo esquerdo
IMC – índice de massa corporal

KITT – *rate constant for insulin tolerance test*
LDL-c - *Low Density Lipoprotein Cholesterol*
LF - *Low Frequency*
M – macho
MG – massa gorda
NEFA - *Nonesterified free fatty acids*
PA – pressão arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor-1*
PAM – pressão arterial média
PAS – pressão arterial sistólica
PCR - proteína C reativa
RET - retroperitoneal
SM – síndrome metabólica
SNA – sistema nervoso autônomo
TAB – tecido adiposo marrom
TAM – tecido adiposo marrom
TG – triacilglicerídeo, -s
TNF- α - fator de necrose tumoral alfa
TTI – teste de tolerância à insulina
VE – ventrículo esquerdo
VFC – variabilidade da frequência cardíaca
VLF - *Very Low Frequency*
VPA – variabilidade da pressão arterial
VPAS - variabilidade da pressão arterial sistólica
VLDL-c – *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol*

LISTA DE SIGLAS

AHA – *American Heart Association*

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

EUA – Estados Unidos da América

FAO – *Food and Agriculture Organization*

ICBS – Instituto de Ciências Básicas da Saúde

ICTA – Instituto de Ciências e tecnologias dos Alimentos

I-DBSM – I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica

IDF – *International Diabetes Federation*

NCEP –ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OMS – Organização Mundial de saúde

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do sul

UNISINOS – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

USA – *United States of America*

WHO – *World Health Organization*

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	16
1.2	OBESIDADE.....	17
1.3	DIETA HIPERLIPÍDICA NA OBESIDADE.....	19
1.4	OBESIDADE ABDOMINAL.....	21
1.5	RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERINSULINEMIA.....	22
1.6	ÁCIDOS GRAXOS LIVRES.....	23
1.7	SÍNDROME METABÓLICA.....	25
1.8	DISFUNÇÃO AUTONÔMICA.....	28
1.9	INFLUÊNCIA AUTONÔMICA NAS VARIABILIDADES DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	29
1.10	OBESIDADE E HIPERTENSÃO.....	32
1.11	MODELO DE OBESIDADE DIETÉTICA.....	33
2.	HIPÓTESE.....	36
3.	OBJETIVOS.....	37
3.1	OBJETIVO GERAL.....	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.1	ANIMAIS.....	39
4.2	COMPOSIÇÃO DAS DIETAS.....	40
4.3	INGESTÃO ALIMENTAR E HÍDRICA.....	42
4.4	ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA.....	43
4.5	PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS.....	44
4.6	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	46
4.7	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS.....	47
4.8	PARÂMETROS AUTONÔMICOS.....	48
4.9	PARÂMETROS METABÓLICOS.....	49
4.10	ANALISE ESTATÍSTICA.....	51

5.	RESULTADOS.....	53
5.1	PARÂMETROS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS.....	53
5.1.1	CONSUMO ALIMENTAR.....	53
5.1.2	COMPOSIÇÃO CENTESIMAL, ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS E DE FIBRAS DIETÉTICAS.....	54
5.1.3	CONSUMO MÉDIO DIÁRIO DE ENERGIA.....	55
5.1.4	CONSUMO HÍDRICO.....	56
5.1.5	CONSUMO DE SÓDIO.....	57
5.1.6	ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA	58
5.2	PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS.....	59
5.2.1	EVOLUÇÃO DO GANHO DE MASSA CORPORAL.....	59
5.2.2	GANHO DE MASSA CORPORAL.....	60
5.2.3	COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	61
5.2.4	ÍNDICE DE OBESIDADE.....	62
5.2.5	MORFOMETRIA DO MIOCÁRDIO.....	63
5.3	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS.....	64
5.3.1	PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA	64
5.4	PARÂMETROS METABÓLICOS.....	65
5.4.1	GLICEMIA DE JEJUM.....	65
5.4.2	INSULINEMIA.....	66
5.4.3	VELOCIDADE DE DECAIMENTO DA GLICOSE (K_{ITT}).....	66
5.4.4	COLESTEROL TOTAL.....	67
5.4.5	HDL COLESTEROL.....	68
5.4.6	RELAÇÃO COLESTEROL TOTAL/HDL COLESTEROL.....	69
5.4.7	LDL COLESTEROL.....	70
5.4.8	TRIACILGLICERÍDEOS.....	71
5.5	PARÂMETROS AUTONÔMICOS.....	72
5.5.1	AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTONÔMICO – ANÁLISE ESPECTRAL	72
5.5.2	CORRELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS METABÓLICOS E CONTROLE AUTONÔMICO.....	74
6.	DISCUSSÃO.....	77

6.1	PARÂMETROS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS.....	77
6.2	PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS.....	80
6.3	PARAMETROS METABÓLICOS.....	84
6.4	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS.....	88
7.	SUMÁRIO E CONCLUSÕES.....	94
	REFERÊNCIAS.....	96

1 INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2002) 47% da mortalidade mundial são atribuíveis a 20 (vinte) principais fatores de risco e, mais de 1/3 desta carga se deve a somente 10 (dez) desses fatores, dentre os quais 5 (cinco) estão relacionados à alimentação e à atividade física como a hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e grãos integrais, sobrepeso ou obesidade e inatividade física, com grande impacto no desenvolvimento da síndrome metabólica (SM). Reduzir eficazmente estes riscos poderia resultar em quase uma década a mais de esperança de vida saudável no mundo e, até o ano 2010, se evitariam um milhão de mortes e a perda de trinta e cinco milhões de anos de vida sã, como resultado de doenças cardiovasculares (DCV) devidos a pressão arterial (PA) e o colesterol.

1.1 Doenças Cardiovasculares

Por DCV entendem-se as que alteram o funcionamento do sistema circulatório (AHA, 2007). Representam uma das principais causas de morte tanto em países desenvolvidos como em muitos países em desenvolvimento e respondem por 30% do total de óbitos no mundo, com uma projeção de que esse grupo de enfermidades seja a causa primária de morte em todos os países em desenvolvimento até 2010 (OMS, 2002).

As manifestações clínicas das DCV, em geral, têm início a partir da meia idade contudo, estudo recente mostra que o processo aterosclerótico começa a se

desenvolver na infância. Estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, aparecem na camada íntima da aorta aos 3 (três) anos de idade e nas coronárias durante a adolescência (FORD, 2003).

As DCV, principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, têm sua fisiopatologia iniciada em idade precoce, fazendo parte do grupo das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), como as que compõem a SM tais como a obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus* e dislipidemia, causada por fatores de risco resultantes de mudanças de hábitos de vida (SANTOS et al., 2008).

Aproximadamente 75% dos casos novos de DCNT ocorridos nos países desenvolvidos nas décadas de 70 e 80 poderiam ser explicados por dieta e atividade física inadequadas, expressos por níveis lipídicos desfavoráveis, obesidade e elevação da PA, associados ao tabagismo (STAMLER, et al., 1999).

1.2 Obesidade

A obesidade é uma desordem multifatorial, e seu início e progressão têm sido atribuídos a fatores genéticos, ambientais como a dieta hipercalórica, comportamentais como a inatividade física e situação sócio-econômica (HAUSMAN, 2001). Consiste numa porcentagem anormalmente elevada da gordura corporal e pode ser generalizada ou localizada (BRAY, 1987).

Há várias causas para a obesidade (OMS, 1998), num extremo, pode ser devido a um simples excesso de consumo alimentar (energia) em relação aos requerimentos energéticos. Neste caso, a hereditariedade desempenha um papel importante na gênese da obesidade, a qual pode desenvolver-se mesmo quando a dieta é composta

principalmente de carboidratos. No outro extremo, pode ocorrer obesidade quando a composição dietética, particularmente um alto consumo de lipídios, é primordial no seu desenvolvimento.

Para Rothwell e Stock, (1981), o consumo de energia é o principal fator na regulação do balanço energético e, alterações no controle do apetite (hiperfagia) são a causa primária da obesidade em humanos e animais experimentais.

Há fortes evidências de que dietas ricas em lipídios são mais eficientes em promover a obesidade, apesar de muitos pesquisadores sugerirem que as dietas ricas em carboidratos contribuem mais para o aumento do peso corporal que as gorduras, o que tem gerado controvérsias sobre o efeito das dietas ricas em carboidratos e baixas em lipídios no controle do peso e obesidade (HILL; PETERS, 1998).

O estoque de energia corporal não é regulado somente pelo consumo e o gasto de energia diários. O balanço de cada macronutriente parece possuir um rigoroso controle para ajustar seu consumo com sua oxidação (e vice-versa) e manter um estado de equilíbrio. O organismo é capaz de ajustar as taxas de oxidação de aminoácidos e de glicose em relação às quantidades consumidas, mas em relação aos lipídios, este controle não se dá de forma tão precisa (PEREIRA et al., 2003). Enquanto a oxidação de proteínas e carboidratos é afetada pelo seu consumo, a oxidação de lipídios não é afetada pelo consumo lipídico, e no dia-a-dia, a relação entre o balanço de lipídios e o consumo lipídico é ineficiente, ou seja, um aumento na ingestão dos mesmos induzirá a um balanço lipídico positivo e, conseqüentemente, ao aumento da adiposidade (FLATT, 1988). A eficiência com que os lipídios dietéticos são estocados nos adipócitos é elevada, em torno de 96% (OMS, 1998).

1.3 Dieta Hiperlipídica na Obesidade

A ingestão de dietas com alta densidade energética proveniente dos lipídios está sendo apontada como um dos principais fatores ambientais responsáveis pelo excesso de peso corporal e, segundo Riccardi et al., (2004) altera a sensibilidade insulínica, particularmente, quando o excesso de gordura se localiza na região abdominal.

Em estudo com mulheres entre 34 e 59 anos, Romieu et al., (1988) verificaram que aquelas com idade mais avançada tendem a ser mais obesas, apresentar menor consumo energético, ser mais sedentárias que as jovens e com maior ingestão de lipídios totais e ácidos graxos saturados (AGS), sugerindo que o elevado consumo de lipídios pode estar associado com a obesidade, independentemente da ingestão energética total.

Havel et al., (1999) examinando a influência do conteúdo de carboidratos e lipídios nas concentrações circulantes de leptina em mulheres, com dietas ricas em lipídios e deficientes em carboidratos, concluíram que a redução nas concentrações circulantes de leptina, quando da ingestão de dietas hiperlipídicas, pode contribuir para os efeitos de indução de ganho ponderal dos alimentos ricos em lipídios, contudo os níveis circulantes de leptina aumentados estariam contribuindo para o efeito redutor de peso das dietas pobres em lipídios e ricas em carboidratos, um provável mecanismo relacionando dieta hiperlipídica com excessivo ganho de peso corporal.

Independentemente dos efeitos do consumo quantitativo de lipídios na obesidade, estudos sugerem que o perfil de ácidos graxos (AG) da dieta seja o principal determinante da deposição e oxidação dos lipídios dietéticos, como também da lipogênese “de novo”, provavelmente, devido à competição entre as classes de AG

pelas enzimas biossintéticas elongases e dessaturases, havendo estudos em humanos e animais experimentais mostrando que o aumento da adiposidade, e conseqüentemente da obesidade, estariam associados com a atividade aumentada da enzima dessaturase $\Delta 9$ e atividade reduzida da dessaturase $\Delta 5$ e, possivelmente, da dessaturase $\Delta 6$, necessárias à inserção de insaturações na síntese de AG (PAN et al., 1994).

Ratos alimentados com AG de diferentes comprimentos de cadeia e graus de saturação oxidaram, preferencialmente, o ácido oléico 18:1 (ω -9) e α -linolênico 18:3 (ω -3), seguidos pelos ácidos linoléico 18:2 (ω -6) e esteárico 18:0, demonstrando que o perfil lipídico dietético pode influenciar as taxas de ganho de peso em ratos adultos (LEYTON; DRURY; CRAWFORD, 1987).

Para Storlien et al., (2000) os AGS têm reduzida oxidação e produção de energia, rápido armazenamento e escassa mobilização pelo estímulo lipolítico, alterando as funções das membranas e aumentando a expressão de gens associados com a proliferação de adipócitos, contrastando com os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) em modelos animais, associados com maior ação insulínica e reduzida adiposidade.

Esmailzadeh e Azadbakht (2008) estudando a relação de padrões dietéticos com obesidade geral e central em mulheres iranianas, verificaram que padrões dietéticos caracterizados por alto consumo de frutas, vegetais, aves e legumes estavam associados com baixo risco de obesidade, enquanto um padrão dietético com grandes quantidades de grãos refinados, carne vermelha, manteiga, carnes processadas e produtos lácteos ricos em gorduras e baixas quantidades de vegetais e laticínios pobres

em gorduras, estavam associados com riscos elevados de obesidade periférica e abdominal.

1.4 Obesidade Abdominal

A gordura abdominal, localizada na parte superior do corpo, compreendendo o depósito intra-abdominal (principalmente o omental e mesentérico – coletivamente referidos como gordura visceral) e o depósito subcutâneo desta região corporal, tem desafiado os investigadores para a compreensão de como a distribuição adiposa influencia a saúde, com fortes indícios de que a quantidade de gordura visceral está mais solidamente associada com anormalidades metabólicas que a gordura subcutânea corporal generalizada (SHEEHAN; JENSEN, 2000).

A obesidade abdominal reflete a quantidade de tecido adiposo visceral e aumenta com a idade, é mais prevalente no sexo masculino e no tabagismo, e diminui com maior atividade física ou perda de peso (DALTON et al., 2003).

A obesidade visceral ou central, independentemente da obesidade periférica, está associada com o desenvolvimento e a progressão de DCV, refletindo uma relativa inabilidade do tecido adiposo subcutâneo, em atuar como um depósito metabólico protetor para o *clearance* e estoque de energia extra derivada dos triacilglicerídeos (TG) dietéticos, conduzindo à deposição ectópica lipídica em depósitos adiposos viscerais, músculo esquelético, fígado, coração e outros (DESPRÉS et al., 2008).

A relação entre a obesidade (medida pelo índice de massa corporal - IMC) e os componentes da SM em geral, é maior na obesidade localizada na parte superior do corpo (medida pela circunferência da cintura, razão da circunferência cintura-quadril e

dobras cutâneas) tanto em homens como em mulheres e, além da adiposidade central ser fator de risco cardiovascular independente, está associada em maior grau à resistência à insulina, hiperinsulinemia, diabetes, hipertensão e doença arterial coronariana, do que a gordura de distribuição periférica (LERARIO et al., 2002; STERN; HAFFNER, 1986; KISSEBAH; KRAKOVER, 1994).

1.5 Resistência Insulínica e Hiperinsulinemia

A resistência à insulina pode ser definida como uma condição em que ocorre menor utilização da glicose em resposta a ação da insulina nos tecidos periféricos. Uma menor captação da glicose faz com que seus níveis séricos tendam a se elevar, acarretando maior estímulo para a produção de insulina e conseqüente hiperinsulinemia (ZANELA; RIBEIRO, 2002).

Reaven em 1988 propôs a resistência insulínica como uma desordem central associada a um conjunto de anormalidades metabólicas as quais, não somente aumentam o risco de diabetes tipo 2, como também contribuem para o desenvolvimento de DCV, antes mesmo do aparecimento da hiperglicemia. Este autor tendo descoberto resistência insulínica em indivíduos não obesos, não incluiu a obesidade como um fator na síndrome de resistência à insulina. Apesar da resistência insulínica ser comumente associada com obesidade geral, indivíduos magros podem ser resistentes a insulina devido a acumulação de gordura visceral (KAHN et al., 2001).

Evidências atuais têm sugerido que a resistência a insulina apresenta como principal fator predisponente a presença de obesidade central, na qual a gordura visceral é mais sensível aos efeitos lipolíticos das catecolaminas do que aos efeitos

antilipolíticos da insulina, comparativamente à gordura subcutânea e, embora a lipogênese no tecido adiposo intra-abdominal seja superior à lipólise, pela provável ação do cortisol e insulina, a intensa atividade lipolítica neste tecido libera grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGL) ou ácidos graxos não-esterificados (AGNE), que por via porta atingem o fígado, produzindo aumento da neoglicogênese, da secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein* – VLDL) e insulino-resistência (GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2006; STEINBERGER et al., 2009).

O crescente número de pessoas com sobrepeso e obesidade, está determinando aumento nos casos de resistência à insulina e o desenvolvimento de diabetes tipo 2. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são disfunções metabólicas envolvidas na patogênese do diabetes tipo 2 e, quando presentes e associadas à dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica, constituem a chamada SM, fator de risco para diversas DCV (ZANELLA; KOHLMANN, 2001; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; KADOWAKI, 2000, apud CESARETTI; KOHLMANN Jr, 2006).

Apesar de bem documentada a implicação entre a hiperinsulinemia e resistência à ação da insulina como fatores centrais do conjunto de fatores de risco cardiovasculares (REAVEN, 1991; DeFRONZO; FERRANNINI, 1991; LIND; LITHELL; POLLARE, 1993), os mecanismos intermediários ligando as anormalidades metabólicas e hemodinâmicas ainda não estão bem definidos.

1.6 Ácidos Graxos Livres

Os AGL, (*Free fatty acids* - FFAs), ou AGNE, (*Nonesterified free fatty acids* - NEFAs), originados dos TG do tecido adiposo, circulam no plasma sob a forma não

ligada, representando uma fração muito pequena dos ácidos graxos totais. A concentração dos AGL circulantes é mantida, principalmente, pelo equilíbrio entre a lipogênese (armazenamento de TG) e a lipólise (hidrólise de TG) nos adipócitos. Alterações no equilíbrio lipogênese-lipólise do tecido adiposo resulta em alterações metabólicas. Com maior lipogênese, o desbalanço positivo leva à obesidade, na qual há aumento do número (hiperplasia) e do tamanho (hipertrofia) das células adiposas (CURI et al., 2002). A característica mais comum nos obesos, segundo Jensen et al., (1989), é o aumento da concentração de AGL circulantes no plasma.

Na SM, um dos fatores de risco mais conhecidos é a distribuição da gordura corporal no seguimento superior (subcutâneo e visceral), a denominada obesidade andróide ou de distribuição masculina, e muitas das anormalidades metabólicas observadas nos indivíduos com excesso de adiposidade nesta localização, parecem ser decorrentes da liberação excessiva de AGL dos adipócitos, sugerindo uma lipólise aumentada (SHEEHAN; JENSEN, 2000).

AGNE em níveis elevados no plasma estão fortemente implicados nas anormalidades metabólicas da glicose e dos lipídeos que caracterizam a resistência insulínica (CABEZAS et al., 1993; FERRANNINI et al., 1983).

Os AGL em geral, estão elevados na SM, diminuindo significativamente seu fluxo plasmático em mulheres não-obesas, após pequeno aumento na concentração plasmática de insulina (supressão da lipólise), mostrando que nas mulheres obesas, os AGL são menos responsivos a insulina (JENSEN et al., 1989).

1.7 Síndrome Metabólica

Descrita em 1988 por Gerald Reaven, com a denominação de síndrome X ou plurimetabólica e, posteriormente, síndrome da resistência à insulina ou síndrome metabólica, compreende uma série de variáveis relacionadas, as quais tendem a ocorrer num mesmo indivíduo, podendo ser de considerável importância na gênese das DCV, tais como: a resistência à captação da glicose estimulada pela insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento na concentração plasmática de TG e VLDL, diminuição na concentração de lipoproteína de alta densidade colesterol (*High Density Lipoprotein* - HDL-c) e hipertensão. O denominador comum desta síndrome seria a resistência insulínica no músculo esquelético, tecidos adiposo e hepático, com subsequente hiperinsulinemia.

As manifestações clínicas da SM incluem intolerância a glicose, resistência insulínica, obesidade central, dislipidemia e hipertensão, representando uma série de fatores de risco metabólicos, que predispõem ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 e DCV (ROOIJ et al., 2007).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia através da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SBC I-DBSM, 2005), esta é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e a resistência à insulina. É importante destacar a associação da SM com a DCV, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes.

As características da SM, definidas pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, incluem circunferência abdominal aumentada,

pressão sanguínea elevada, HDLc baixo, TG elevados e hiperglicemia, considerando a presença de SM quando estiverem presentes no mínimo, 3 das 5 características (Quadro 1) e houver alteração na insulina do indivíduo.

Quadro 1- Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III*	
Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triacilglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
A presença de <i>Diabetes mellitus</i> não exclui o diagnóstico de SM	

* *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

Fonte: I-DBSM, (2005)

Estudos em bases populacionais têm sugerido que a predisposição para a SM pode ser adquirida precocemente pelo desenvolvimento através de inapropriada nutrição fetal ou neonatal. Fortes evidências para o desenvolvimento programado da SM tem sido sugeridas por estudos em modelos animais, nos quais o meio ambiente fetal uterino foi modificado por alteração do consumo dietético materno ou modificação do fluxo sanguíneo arterial uterino. A chamada hipótese “origem fetal” proposta por Barker, (1997), que associa hipertensão, resistência insulínica e dislipidemia na fase adulta com condições intra-uterinas maternas adversas na fase gestacional, e que conduzem a crescimento fetal desproporcional (ARMITAGE et al., 2004).

A SM é altamente prevalente nos EUA (FORD; GILES; DIETZ, 2002), e indivíduos com esta síndrome apresentam riscos significativamente aumentados de morbidade e mortalidade cardiovascular (ISOMAA et al., 2001).

Não há estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira. No entanto, estudos em diferentes populações, como a mexicana, a norte americana e a asiática, revelam prevalências elevadas, dependendo do critério ou definição utilizados e das características da população estudada, variando as taxas de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (SBC I-DBSM, 2005).

A incidência de DCV e diabetes tipo 2 não é bem definida em pessoas com SM. Wilson et al., (2005) verificando os riscos de DCV e diabetes tipo 2 em indivíduos com SM, concluíram que a mesma aumenta o risco relativo para DCV em homens, e diabetes tipo 2 em ambos os sexos em adultos de meia-idade, considerando muito importante o diagnóstico da SM para identificar pessoas (mesmo aquelas com fatores de risco moderadamente elevados), com estado metabólico extremamente adverso para rápida intervenção e tratamento específico.

A SM está associada com hiperinsulinemia pós-prandial, resistência à insulina na redução de glicose e dos ácidos graxos, maior densidade e número de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein* – LDLc), HDLc baixo e partículas de HDLc com tendência a ser menores. A obesidade e a SM estão relacionadas com alto nível de marcadores/fatores inflamatórios, incluindo interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e defeitos na fibrinólise, tais como o aumento do *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) e estresse oxidativo aumentado. Outras evidências sugerem que a SM esteja associada com a

microalbuminúria, com ativação de um ou mais componentes do eixo do sistema-renina-angiotensina e anormalidades na regulação autonômica cardiovascular (REAVEN, 1995; ESPOSITO et al., 2003; BASTARDI; PIERONI; RAINQUE, 2000; KUNSCH; MEDFORD, 1999; FACCHINI et al., 2000; ROWLEY; O'DEA; BEST, 2003; apud LOPES; EGAN, 2006).

1.8 Disfunção Autonômica

Para De Angelis, Santos e Irigoyen (2004), a disfunção autonômica se refere àquela condição na qual a função autonômica se altera de forma a afetar adversamente a saúde, sendo que a avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) tem permitido estimar sua contribuição nas respostas alteradas associadas à doença DCV. Inúmeras evidências apontam para a hiperatividade simpática na fisiopatologia da hipertensão, do diabetes tipo 2 e da insuficiência cardíaca.

Em roedores, a hipofunção simpática parece estar relacionada com baixa taxa metabólica, o que contribui para a obesidade dos mesmos, contudo, em animais saudáveis a indução de obesidade pelo excesso de alimento está associada com ativação simpática (AS) e hipertensão (ROCCHINI et al., 1999; CARROLL et al., 1995).

A AS em vários locais alvo parece ter importante papel na patogênese da resistência à insulina relacionada com a obesidade, hipertensão, ativação do sistema renina-angiotensina e morte súbita (ROTHWELL, 1994; QUILLOT, 2001; GAO, 1996; POLLARE, 1988; JAMERSON, 1993).

Inúmeras evidências têm sugerido que a resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória estão associadas com desbalanço autonômico, com AS

aumentada e reduzida ativação parassimpática (VAN DE BORNE; HAUSBERG; HOFFMANN, 1999; VALENSI, 1998; LAITINEN; VAUHKONEN; NISKANEN, 1999; MUSCELI; EMALIN; NATALI, 1998 apud BRINKWORTH et al., 2006).

Lopes e Egan (2006) em revisão de literatura, listam alguns dos fatores implicados na AS de ocorrência na obesidade em animais e humanos como: a hiperinsulinemia e o potencial pressor e depressor da insulina, similar à leptina; níveis elevados de AGL provenientes dos depósitos viscerais; neuropeptídeo Y no nível periférico; produtos de eicosanóides; óxido nítrico no nível central e endorfinas (nível central) podem participar. De modo especulativo, elevação de citocinas inflamatórias e aumento de triiodotironina podem ativar ou gerar o aparecimento da AS na obesidade. A apnéia do sono, uma complicação frequente e não reconhecida da obesidade, pode desencadear o aumento da AS por vários mecanismos.

1.9 Influência Autonômica nas Variabilidades da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Sistólica

A variabilidade natural dos parâmetros cardiovasculares reflete uma interação de diversos fatores que, em sua maioria, envolvem a influência do SNA sobre o funcionamento cardiovascular, como o estresse ambiental, mudanças de postura e efeito mecânico da respiração (REIS et al., 1998; MONTANO; COGLIATI; COSTANTINO, 2008).

As alterações no balanço simpátovagal, produzem variações na frequência cardíaca (FC) em situações patológicas (FARAH et al., 2007; MORAES et al., 2000) e fisiológicas (MALLIANI et al., 1991; MONTANO et al., 1994). Tais variações são obtidas

através da ação dos sistemas simpático e parassimpático que interagem rapidamente, modulando a FC e a PA de forma diferenciada (MALLIANI et al., 1991).

Considerando que existe um desbalanço simpatovagal em muitas situações patológicas, a análise do controle autonômico pode fornecer informações importantes de caráter diagnóstico, mas principalmente de caráter prognóstico podendo ser utilizado como um indicador do grau de comprometimento do controle cardiovascular (MALLIANI; MONTANO, 2008). Nesse sentido, o uso de uma ferramenta não invasiva, capaz de obter o máximo de informações a respeito desse sistema é de extrema importância no diagnóstico das doenças cardíacas principalmente em humanos (MONTANO, 1994).

Para o estudo do controle cardiovascular, existem muitos parâmetros que podem ser avaliados, porém poucos são de caráter não invasivo. A análise no domínio da frequência, ou análise espectral, é uma metodologia de grande aplicação clínica e potencialidade, a qual usa em grande parte registros não invasivos e fornece uma avaliação quantitativa da função cardiovascular (MALLIANI, et al., 1991; MONTANO; COGLIATI; COSTANTINO, 2008; DE ANGELIS et al., 2009; IRIGOYEN et al., 2005).

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial sistólica (VPAS) fornece informações importantes a respeito do controle autonômico, pois expressa quantitativamente o resultado da ação do SNA sobre o sistema cardiovascular. Quanto menor a VFC, maiores os riscos de doenças cardíacas (REIS et al., 1998; FARAH et al., 2007). Além disso, a VFC constitui um importante fator prognóstico para o aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos previamente saudáveis e em portadores de cardiopatias (CERUTTI; BARRES; PAULTRE, 1994; GOLDBERGER et al., 2000; IWASAKI et al., 2003; FAZAN et al., 2005).

Por outro lado, a variabilidade da pressão arterial (VPA), embora possa mudar em diferentes condições comportamentais, pode estar aumentada nas mais diversas condições patológicas. Quanto maiores os valores de PA ou quanto maior a idade do paciente, maior será a VPA (MANCIA et al., 1994).

Dessa forma, a análise no domínio da frequência, ou análise espectral, é uma metodologia de grande aplicação clínica e potencialidade, por usar em grande parte registros não invasivos e fornecer uma avaliação quantitativa da função cardiovascular (MALLIANI et al., 1991; STAUSS, 2007; MONTANO et al., 2008). A análise espectral de séries temporais de FC, ou tacograma, e de pressão arterial sistólica (PAS), ou sistograma, permite não apenas a avaliação da variabilidade como também a sua caracterização em componentes frequenciais específicos. As oscilações rítmicas de pressão e FC apresentam três faixas distintas: a faixa HF (*High Frequency*), similar à atividade respiratória normal; a LF (*Low Frequency*) e a VLF (*Very Low Frequency*). Tais oscilações variam em amplitude e frequência de acordo com o comportamento, condições fisiológicas e patológicas (MALLIANI et al., 1991; MONTANO et al., 2008). Além disso, tais componentes de frequência da VPA estão associadas a diferentes modulações, tanto do sistema nervoso simpático quanto da função vascular miogênica, do óxido nítrico derivado do endotélio e até mesmo da modulação do sistema renina-angiotensina sobre a PA (STAUSS, 2007).

As componentes LF e HF da VFC e da VPAS estão relacionadas às modulações simpática e vagal, respectivamente. Entretanto, por serem obtidas de forma indireta, diferentemente das medidas de tônus simpático e vagal, as alterações sobre tais componentes de frequência não estão sempre diretamente ligadas ao aumento ou redução da AS e/ou vagal. A avaliação da VFC, por caracterizar resposta à ação do

sistema nervoso sobre o coração, permite avaliar o controle autonômico através da relação entre as componentes espectrais LF/HF, ou seja, a relação entre as modulações simpática e vagal sobre o ritmo cardíaco. Por outro lado, a avaliação da VPAS relaciona-se diretamente à ação autonômica sobre o sistema vascular. Dessa forma, a componente LF obtida através da análise espectral do sistograma fornece informações quantitativas da modulação simpática sobre o tônus vascular (MALLIANI et al., 1991).

1.10 Obesidade e Hipertensão

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a patogênese que envolve a associação da obesidade com a hipertensão, tais como a hipervolemia, aumento na ingestão de sódio, estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com destaque para a insulino-resistência e hiperinsulinemia compensatória (MODAN; HALKIN; ALMOG, 1985; ROCHINI; KEY; BANDIE, 1989; DeFRONZO; FERRANNINI, 1991).

As evidências também implicam anormalidades nos AGL por estarem elevados em hipertensos obesos, sugerindo sua contribuição nos múltiplos componentes dos fatores de risco para DCV, podendo estes lipídios aumentar o tônus vascular e a PA, evidenciando uma potencial ligação patogênica entre obesidade abdominal e hipertensão (EGAN et al., 1996; DAVDA et al, 1995; STEPNIAKOWSKI; GOODFRIEND; EGAN, 1995). Indivíduos com hipertensão moderada e obesidade abdominal, apresentaram reatividade e tônus α -adrenérgico vascular aumentado em relação a normotensos, elevadas concentrações plasmáticas e *turnover* de AGL,

altamente resistentes à supressão pela insulina (EGAN et al., 1987; DAVDA et al., 1995; EGAN et al., 1996).

Para Dandona et al., (2005) a circulação aumentada da glicose e a liberação de AGL, aumentam a secreção de insulina pancreática, resultando em hiperinsulinemia, que pode levar à retenção de sódio e aumento da AS, contribuindo para a hipertensão.

Apesar dos precisos mecanismos pelos quais o ganho de peso eleva a PA não terem sido completamente elucidados, a hipertensão obesidade-induzida está associada com natriurese pressórica renal alterada, devido principalmente, à reabsorção tubular renal de sódio aumentada (HALL, 1994).

Para Brinkworth et al., (2006) os obesos são mais vulneráveis à hipertensão arterial e o emagrecimento pode melhorar esta situação já que causa redução da AS.

1.11 Modelo de Obesidade Dietética

A obesidade dietética é determinada classicamente em ratos, pela administração da dieta de cafeteria ou “*supermarket diet*”, através de um processo fisiológico e não invasivo, que induz hiperfagia voluntária por estimulação sensorial de fontes alimentares densamente energéticas e altamente palatáveis para humanos. Apesar dos efeitos pós-ingestivos da dieta de cafeteria serem importantes em alguns aspectos nesta síndrome, as propriedades orosensoriais da dieta parecem ser as principais responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade dietética (SCLAFANI; SPRINGER, 1976).

Ratos com obesidade dietética em geral, tendem a apresentar maior adiposidade corporal, bem como, maior teor de massa magra que os animais controles (LLADÓ, 1991).

Há evidências de que a obesidade humana raramente se associa a lesões hipotalâmicas e o hipotireoidismo dificilmente representa a causa de obesidade em humanos (PEREIRA et al., 2003) mas, está intimamente relacionada à disponibilidade de alimentos palatáveis e sedentarismo. Considerando estes fatores a obesidade dietética em animais, pode ser um modelo mais apropriado para o estudo da obesidade humana (SCLAFANI; SPRINGER, 1976).

A dieta de cafeteria, amplamente utilizada como modelo experimental de obesidade dietética (SCLAFANI; SPRINGER, 1976; LLADÓ, 1991; PALOU et al., 1992; ESTEVE et al., 1993), possui composição química variada, contendo alimentos do tipo *fast food*. Sua composição nutricional depende da seleção voluntária de cada animal (livre escolha), não sendo originalmente concebida como uma mistura previamente peletizada, caracterizando-se por ser hiperlipídica, hipercalórica e deficiente em vitaminas, sais minerais, fibras dietéticas e antioxidantes. Considerada procedimento fisiológico não estressante, por estimulação sensorial de uma fonte palatável de alimentos humanos, de densidade energética variada, induz hiperfagia voluntária em ratos (SCLAFANI; SPRINGER, 1976).

As variações no ganho de peso em ratos, como resposta à dieta de cafeteria, de acordo com a idade e linhagem, têm óbvias analogias com a população humana, e a composição nutricional final da livre seleção de alimentos resulta em geral, similar à consumida pelos humanos nas sociedades abastadas ou ricas (ROTHWELL; STOCK, 1981).

Além dos alimentos densamente energéticos e palatáveis para humanos, a dieta de cafeteria é complementada em alguns estudos com vitaminas e sais minerais na água de beber (PUIGSERVER et al., 1991; ESTEVE et al., 1993; SEGUÉS, 1994), em outros, com ração padrão (SCLAFANI; SPRINGER, 1976; LLADÓ, 1991; SERRA, 1994; SWENSON, 1996; SCHEPPER, 1998), em algumas investigações os animais recebem somente a dieta de cafeteria (LLADÓ, 1995; MATAMALA, 1996), sendo o livre acesso aos alimentos e à água, comum a todos os tratamentos.

Para Cesaretti e Kohlmann Jr. (2006) o modelo que mais se assemelha à grande parte da obesidade humana é o modelo de obesidade exógena que emprega a denominada dieta ocidentalizada, *fast food* ou dieta de cafeteria que, mantida com alto conteúdo energético por um longo período, produz aumento significativo de gordura visceral, resistência insulínica, hiperleptinemia e elevação da PA, alguns dos principais componentes da SM.

Neste estudo, baseados em nossos trabalhos anteriores que produziram obesidade dietética em ratos, suplementamos a dieta de cafeteria com ração padrão (SCLAFANI; SPRINGER, 1976; LLADÓ, 1991; SERRA, 1994; SWENSON, 1996; SCHEPPER, 1998) objetivando minimizar os efeitos decorrentes da deficiência de micronutrientes.

Com base nestas evidências, este estudo investiga os efeitos da dieta de cafeteria sobre parâmetros morfométricos, metabólicos e hemodinâmicos, bem como, as alterações autonômicas associadas.

2 HIPÓTESE

Ratos tratados com dieta de cafeteria por 24 semanas desenvolvem resistência insulínica periférica e alterações nos depósitos de gordura associadas a complicações hemodinâmicas como diminuição da resposta reflexa da frequência cardíaca às elevações da pressão arterial, aumento da modulação simpática e hipertensão.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar em ratos tratados com dieta de cafeteria, as anormalidades morfométricas, metabólicas e hemodinâmicas associadas às alterações no controle autonômico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do tratamento de ratos com dieta de cafeteria por 24 semanas sobre parâmetros morfométricos:
 - ✓ peso corporal;
 - ✓ composição corporal pelos índices de massa gorda e massa magra;
 - ✓ índice de obesidade;
- Coletar amostras de sangue para as medidas de glicemia e insulinemia basais e perfil lipídico;
- Verificar a ocorrência de resistência insulínica nos tecidos periféricos pelo teste de tolerância à insulina e cálculo da velocidade de decaimento da glicose (K_{ITT});
- Determinar os índices de hipertrofia cardíaca e do ventrículo esquerdo expressos pela razão do peso em gramas do tecido cardíaco e/ou do ventrículo esquerdo por grama de peso corporal;
- Avaliar as condições hemodinâmicas através de medida da pressão intra-arterial e cálculo da frequência cardíaca;

- Avaliar o controle autonômico através da análise da variabilidade da pressão e frequência cardíaca.
- Buscar correlações das alterações morfométricas, metabólicas e hemodinâmicas com as possíveis modificações na modulação autonômica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O material utilizado para o desenvolvimento deste estudo compreendeu os animais, a ração padrão, os constituintes da dieta experimental, os reagentes analíticos e os equipamentos necessários às análises químicas e vidrarias utilizadas disponíveis no Laboratório de Fisiologia cardiovascular do Instituto de Ciências Básicas da Saúde – ICBS, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Os métodos empregados na realização deste trabalho incluíram os processos de análise da composição centesimal dos constituintes da dieta experimental, formulação e elaboração da dieta para o grupo experimental; todas as etapas envolvidas no ensaio biológico feito em ratos como modelo animal e que compreenderam o tratamento dietético, indução da obesidade dietética e análises morfométricas, metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas.

4.1 ANIMAIS

Trinta e dois (32) ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem *Wistar*, procedentes do Biotério Central do Ciências da Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS em São Leopoldo, RS, com peso corporal médio de 55 gramas, após desmame aos 21 dias, foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (controle e experimental) com 16 animais em cada grupo e acomodados em gaiolas individuais à temperatura controlada (22 a 24° C), com luminosidade artificial e foto-período de 12 horas claro (08:00 às 20:00 horas) e 12 horas escuro (20:00 às 08:00 horas) e umidade relativa de 50-60%. O uso de animais machos evita a influencia da ciclicidade dos

esteróides sexuais femininos, que podem representar mais uma variável (COSTA et al., 2007).

Os animais foram submetidos à tratamento com dieta de cafeteria no Laboratório de Nutrição Experimental do Curso de Nutrição da UNISINOS. Este estudo seguiu os princípios éticos na experimentação animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Após a decapitação, as carcaças foram encaminhadas ao biotério com presteza para armazenamento apropriado até a coleta pelo setor de Zoonoses.

4.2 COMPOSIÇÃO DAS DIETAS

De acordo com os tratamentos dietéticos administrados em dias alternados por 24 semanas, os animais do grupo controle receberam ração padrão própria para a espécie (Nuvilab® CR-1 6002 – NUVITAL Nutrientes S/A, Curitiba-PR) composta em média por 10% de lipídios, 26% de proteínas e 64% de carboidratos.

Os animais do grupo experimental foram alimentados com a dieta de cafeteria, tipo *fast food* ou ocidentalizada, com base na formulação original de Sclafani e Springer, (1976), acrescida da ração padrão Nuvilab®. A dieta de cafeteria composta por alimentos palatáveis para humanos, foi formulada com base nas recomendações humanas (*Dietary Reference Intakes – DRIs: acceptable macronutrient distribution ranges. National Academy of Sciences. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2002*), contendo em média 25% de lipídios, 15% de proteínas e 60% de carboidratos.

Tabela 1 - Composição Centesimal dos Constituintes das Dietas de Cafeteria e Padrão*

Produtos 100g	Umidade	Cinzas	Lipídios (g/100g)	Proteínas	Carboidratos	Energia Kcal/100g
Bacon defumado	31,38	6,85	41,2	21,82	0	458,08
Banana prata	72,29	0,64	0,23	1,34	21,5	93,43
Batata ruffles	2,26	3,95	32,41	7,29	54,13	537,37
Biscoito maria	3,38	1,57	9	9,17	76,88	425,2
Biscoito recheado	3,59	1,08	21,58	7,36	66,39	489,22
Chocolate ao leite	1,07	1,36	29,04	5,93	62,6	535,48
Leite condensado	21,16	1,62	8,36	6,85	62,01	350,68
Pão francês	26,38	1,9	0,43	9,71	61,58	289,03
Pasta de fígado	57,54	3,62	23,55	8,98	6,31	273,11
Presunto gordo	72,88	3,5	7,28	15,72	0,7	131,2
Queijo lanche	37,78	4,21	28,94	23,43	5,64	376,74
Salsicha	58,88	3,06	19,35	14,07	4,64	248,99
Ração NUVILAB*	9,34	10,86	3,82	21,97	52,71	333,11

Fonte: ICTA - Instituto de Ciências e Tecnologia de Alimentos/UFRGS.
Nuvital Nutrientes S/A*

A dieta de cafeteria foi composta (Figura 1) dos seguintes alimentos: bacon defumado (Imperial®), banana prata; batata frita *ruffles* (Elma Chips®); biscoito doce Maria (Coroa®); biscoito recheado bono doce de leite (Nestlé®); chocolate ao leite (*Classic*, Nestlé®); leite condensado (Moça tradicional, Nestlé®); pão francês; pasta de

fígado (Fazenda Tradição®); presunto gordo (Sadia®); queijo lanche (Primo); salsicha (Excelsior®) e ração Nuvilab®.



Figura 1 - Composição da dieta de cafeteria

O preparo das dietas para os animais do grupo cafeteria ocorreu por pesagem individual de cada um dos seus componentes e para cada animal, realizado em dias alternados, em balança analítica digital modelo AL-500 da marca MARTE® e oferecidas em dias alternados, assim como a dieta padrão.

Ambos os grupos tiveram livre acesso à água pura e às respectivas dietas.

4.3 INGESTÃO ALIMENTAR E HÍDRICA

O consumo alimentar foi obtido em dias alternados em balança eletrônica de precisão modelo AS-5.500 da marca MARTE®, através da pesagem da dieta antes e

após a disponibilização para os animais, por meio da diferença entre a oferta e a restrição da ingestão da dieta oferecida.

A ingestão líquida dos animais foi mensurada e registrada em dias alternados, através da diferença da quantidade ofertada e o volume restante verificado em proveta.

4.4 ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA

A determinação do Índice Glicêmico (IG) da dieta de cafeteria consumida seguiu o protocolo proposto pela FAO/WHO *Expert Consultation* (1997):

- Identificação do total de carboidrato glicêmico (em gramas) de cada alimento consumido;
- Determinação da proporção de carboidrato glicêmico de cada alimento em relação ao total de carboidrato glicêmico ingerido;
- Localização do IG de cada alimento (considerando a glicose como referencia) em tabelas específicas (FOSTER-POWELL et al., 2002; BRAND-MULLER et al., 2003);
- Determinação da contribuição de cada alimento ao IG da dieta, obtido a partir do produto do IG do alimento pela proporção de carboidrato glicêmico do mesmo, em relação ao carboidrato glicêmico da dieta consumida;
- Determinação do IG da dieta pelo somatório dos valores obtidos no item anterior;
- Categorização do IG mediante classificação (BRAND-MULLER et al., 2003) que define: Baixo IG ≤ 55 ; Moderado IG de 56 a 69; Alto IG ≥ 70 .

A carga glicêmica (CG) da dieta experimental média diária foi determinada conforme Lau et al., (2005), pelo somatório dos produtos do carboidrato glicêmico de cada componente da dieta de cafeteria, em gramas, pelo IG individual do mesmo, dividido por 100. A categorização (BRAND-MULLER et al., 2003) de porções individuais considera Baixa CG de 0 a 10; Moderada CG de 11 a 19 e Alta CG \geq a 20. A classificação da CG para o consumo total diário considera Baixa CG $<$ 80; Moderada CG de 80 a 120 e Alta CG $>$ de 120.

4.5 PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS

Massa Corporal

A evolução da massa corporal dos animais foi verificada semanalmente, sempre no mesmo dia e horário, através de mensurações feitas em balança mecânica, modelo 1001 da marca MARTE®.

Composição Corporal

Foi determinada pela avaliação da massa gorda, representada pelo peso em gramas do tecido adiposo branco abdominal (TAB), compreendendo o somatório dos tecidos adiposos periepididimal, perirenal, retroperitonal e mesentérico (HANSEN et al., 1998), e do tecido adiposo marrom interescapular (TAM) e da massa magra, composta do peso em gramas do músculo esquelético gastrocnêmio e do músculo cardíaco,

todos removidos e pesados, imediatamente após a morte dos animais por decapitação, em balança eletrônica de precisão, modelo AS-5.500 da marca MARTE®.

Índice de Obesidade

Foi calculado pelo índice de *Lee*, descrito originalmente por *Lee* (1928) e modificado por Bernardis e Patterson (1968) por meio da equação:

$$\text{Índice de Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso corporal (g)}}}{\text{Comprimento Naso-anal (mm)}} \times 10$$

Onde,

Comprimento naso-anal é uma medida realizada com o rato semi-anestesiado, usando-se uma régua e medindo do focinho ao ânus.

Morfologia Miocárdica

Após avaliação metabólica, os animais foram mortos por decapitação, o músculo miocárdio retirado e pesado em gramas e a massa muscular do ventrículo esquerdo (VE) dissecada e pesada em gramas.

Calculo dos Índices de Hipertrofia Cardíaca e do Ventrículo Esquerdo

O índice de hipertrofia cardíaca foi obtido pela razão entre a massa muscular do coração em miligramas e a massa corporal total do animal em gramas (mg/g). O índice de hipertrofia de VE foi calculado como a razão entre a massa do VE em miligramas e a massa corporal total do animal em gramas (SKÚLADÖTTIR et al., 1994).

IHC (mg/g) = [Massa muscular cardíaca (mg)/Massa corporal (g)]

IHVE (mg/g) = [Massa do VE (mg)/Massa corporal (g)]

4.6 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Canulação Femoral

Na vigésima quarta semana (24^a) do tratamento dietético, os animais foram anestesiados com uma solução de ketamina (90 mg/kg) e Cloridrato de Xilasina (20 mg/kg), via intraperitoneal, de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Research Council, 1996)* para implantação de cânulas. Durante a cirurgia, os animais foram colocados sobre uma mesa cirúrgica e mantidos aquecidos por luz através de uma lâmpada colocada a 15 cm do animal. Os cateteres, confeccionados em tubos tygon PE-50/PE-10 (*Clay Adams, USA*), foram preenchidos com soro fisiológico 0,9% e heparina sódica (*Liquelme-Roche, 5000 U*), na proporção de 0,5 mL para 0,02 mL, respectivamente.

Na cirurgia, por uma incisão na região inguinal, as extremidades dos cateteres foram introduzidas na artéria e veia femorais para posterior registro de pressão arterial e coleta das amostras de sangue, para análises bioquímicas e injeção de drogas. Os

catéteres de polietileno (P50) foram exteriorizados na região dorsal do pescoço e mantidos desobstruídos usando-se uma solução de 0,01 ml de heparina sódica (*Liquemine – Roche*, 5.000 U) diluída em 1 ml de solução fisiológica de NaCl 0,9%, durante a lavagem que precedeu cada registro pressórico. O procedimento experimental utilizado para o cateterismo está descrito em Waynforth e Flecknell (1992). Após esses procedimentos, os animais foram colocados em gaiolas individuais, aquecidos e com água e alimentos *ad libitum*.

4.7 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Registro da Pressão Arterial

As avaliações hemodinâmicas foram realizadas através da análise de medidas diretas de PA a partir da canulação da artéria femoral. A medição direta e contínua da PA foi feita após 24 horas do procedimento de cateterismo. Durante o registro, os animais permaneceram acordados e com livre movimentação na própria gaiola. A cânula arterial foi conectada a uma extensão de mesmo material medindo 20 cm, para permitir livre movimentação do animal pela caixa durante todo o período do experimento. Para registrar as modificações na PA, a extensão estava conectada a um transdutor de sinal (modelo 041-500503^a – CDX III *transducer With Male/Male Linden Fittings; Argon, Athens, TX, EUA*), calibrado e conectado a um amplificador de sinais *General Purpose, Stemtech, Wood Dale, IL, USA*. O sinal amplificado foi digitalizado pelo sistema *Windaq/DATAQ*. Os sinais de PA foram adquiridos a uma frequência de amostragem de 2.000 Hz por canal durante 30 minutos contínuos.

4.8 PARÂMETROS AUTONÔMICOS

Construção das Séries Temporais

As séries temporais de intervalos RR (tacogramas) e de PAS (sistogramas) foram obtidas a partir dos registros de PA. De tais séries foram selecionados trechos estacionários de aproximadamente trezentos (300) batimentos, coincidentes no sistograma e tacograma. Tais trechos foram utilizados nas análises subsequentes.

Avaliação do Controle Autonômico – Análise Espectral

A análise espectral dos sinais captados foi realizada utilizando os *softwares* próprios para este tipo de análise (CASALI; CASALI, 2007), que permitem executar o processamento preliminar dos sinais registrados e avaliar todos os parâmetros necessários obtidos pelo modelo auto-regressivo (AR).

Os espectros das series temporais de tacograma e sistograma, referentes a cada trecho selecionado, foram avaliados quantitativamente, considerando os valores de variabilidade da FC e PAS, potencia absoluta da componente LF da VPAS (relativa à modulação simpática) e a relação entre as potencias das componentes LF/HF da VFC (balanço simpato-vagal). Também a potencia absoluto da componente VLF da VPAS foi considerada por corresponder à modulação sobre a PAS. As faixas de frequência relativas aos sinais de variabilidade em ratos são: VLF (0 – 0,20 Hz), LF (0,20 – 0,75 Hz) e HF (0,75 – 3,00 Hz).

4.9 PARÂMETROS METABÓLICOS

As medidas metabólicas foram determinadas no dia subsequente às medidas hemodinâmicas. As dosagens da glicemia e insulinemia basais e do perfil lipídico foram realizadas pelo Laboratório Weinmann em Porto Alegre, em soro obtido a partir de sangue coletado através do catéter arterial, após 12 horas de jejum, tendo os animais passado a noite sem acesso à comida, somente à água pura.

Glicemia Basal

A análise dos níveis de glicose plasmática de jejum foi realizada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase.

Insulinemia Basal

A dosagem de insulina plasmática foi realizada pelo método imunoenensaio de eletroquimioluminescência.

Perfil Lipídico

As medidas de colesterol total, das lipoproteínas LDL-c e HDL-c e de TG foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico, tendo sido realizado cálculo matemático para a relação colesterol total/HDL colesterol.

Teste de Tolerância à Insulina (TTI) e Cálculo do (K_{ITT})

Técnica desenvolvida para avaliar a sensibilidade à insulina de forma direta *in vivo* em humanos, o teste de tolerância à insulina é o método mais frequentemente utilizado em humanos e em modelos animais. Avalia a taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos após a injeção de insulina. A queda dos níveis de glicose é determinada por dois fatores: pela supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do K_{ITT} se baseia na velocidade e intensidade da queda da glicose, e quanto mais rápida e intensa, mais sensível o indivíduo é à ação da insulina. O índice corresponde à queda da glicemia expressa em %/min, e quanto maior o valor do K_{ITT} maior a sensibilidade à insulina (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

As críticas a este método referem-se à possibilidade de ativação de uma resposta contra-regulatória pela hipoglicemia, induzida por hormônios que poderiam influenciar a captação da glicose como o glucagon, catecolaminas e hormônio do crescimento, no entanto esta resposta contra-regulatória aparece, em geral, entre 15 e 20 minutos após a injeção da insulina, deste modo, o decaimento da glicose observado nos primeiros 15 minutos após o início do teste, reflete a captação de glicose pelos tecidos mediada pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose hepática (BONORA et al., 1989).

Após permanecerem em jejum durante seis (6) horas, os ratos foram submetidos ao teste intravenoso de tolerância à insulina, sendo anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/Kg peso corporal) por via do catéter venoso femoral. As dosagens

glicêmicas foram realizadas utilizando-se o glicosímetro *Accu-chek Advantage II* (Roche).

A primeira coleta de amostra de sangue para medida do nível de glicose basal (Tempo Zero), através do catéter arterial, foi realizada antes da administração da insulina. Os demais níveis de glicose foram medidos nos Tempos 4, 8, 12 e 16 minutos após a injeção de insulina (0,40 U/Kg de peso corporal) através do catéter venoso.

Os valores de glicose correspondentes aos Tempos zero, 4 e 16 minutos foram usados para calcular a taxa constante para o teste de tolerância à insulina (*rate constant for insulin tolerance test* - K_{ITT}) ou de captação da glicose plasmática (velocidade de decaimento da glicose) pelo método de Bonora et al., (1989) de acordo com a seguinte formula:

$$K_{ITT} = 0,693/T_{1/2} * 100$$

Onde,

$T_{1/2}$ é o tempo necessário para reduzir a glicemia basal à metade.

É calculado a partir da inclinação da curva de decaimento da glicose durante sua fase linear, e expressa a sensibilidade insulínica.

4.10 ANALISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média \pm o desvio padrão da média (DP), utilizando-se o teste “t” de *Student*, para amostras não pareadas, para comparar valores obtidos entre os dois grupos e a correlação de *Pearson* para realização das

associações entre alguns dos diferentes parâmetros obtidos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para o valor de $p < 0,05$ para todos os testes.

5 RESULTADOS

5.1 PARÂMETROS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS

5.1.1 Consumo Alimentar

A figura 2 contém os dados do consumo alimentar médio mensal dos animais de ambos os grupos, controle ($715,07 \pm 50,49$ g) e cafeteria ($818,44 \pm 67,82$ g), podendo-se observar diferença significativa* ($p=0,002$), com maior ingestão alimentar entre os animais que consumiram *fast food* (grupo cafeteria).

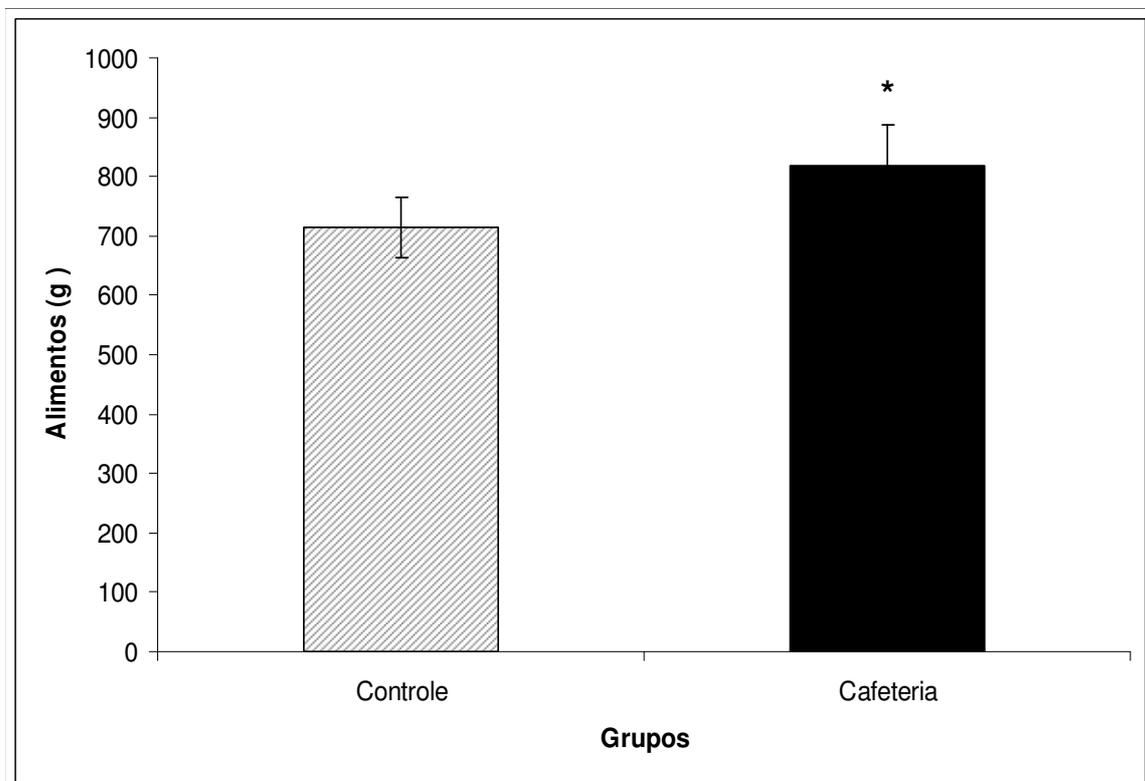


Figura 2 – Consumo alimentar médio mensal dos grupos controle (n=9) e cafeteria (n=10). Valores expressos como média \pm DP.

5.1.2 Composição Centesimal, Ácidos Graxos Saturados e Fibras Alimentares

A composição centesimal da dieta de cafeteria oferecida ao grupo experimental, foi formulada com base nas recomendações humanas (*Dietary Reference Intakes – DRIs, 2002*), contendo em média 60% de carboidrato, 15% de proteína e 25% de lipídio e na formulação original (SCLAFANI; SPRINGER, 1976). A quantidade de fibras dietéticas oferecida correspondeu ao total contido nos ingredientes da dieta de cafeteria e da ração Nuvilab® complementar.

A composição centesimal da dieta consumida esteve na dependência da seleção voluntária dos animais. A tabela 2 mostra em percentuais (%), a composição química nutricional oferecida e os percentuais médios consumidos da dieta experimental e da dieta padrão, expressos na forma de carboidratos, proteínas, lipídeos e fibras dietéticas.

Tabela 2 - Composição Centesimal, Ácidos Graxos Saturados e Fibras Alimentares das Dietas Cafeteria Oferecida/Consumida e Padrão.

Dieta	Carboidrato	Proteína	Lipídeo (%)	AGS	Fibras Alimentares
Cafeteria:					
Oferecida	60	15	25	10	1,6
Consumida	39,4	14	46,6	39	0,86
Padrão	64	26	10	5	1,3

Os valores estão expressos em percentuais (%) calculados sobre o valor energético total das dietas. Grupo controle n=9 Grupo Cafeteria n=10. AGS – Ácidos graxos saturados.

O alto teor de lipídios (46,6 %) ingerido pelo grupo cafeteria correspondeu a quase metade das Kcal diárias consumidas pelos animais tratados com *fast food*,

caracterizando a dieta como dieta hiperlipídica. A ingestão de ácidos graxos saturados pelo grupo cafeteria (39%) superou em 6,8 vezes o grupo padrão. Houve consumo insuficiente de fibras dietéticas, tendo atingido somente 2/3 do valor padrão.

5.1.3 Consumo Médio Diário de Energia

Os valores médios da ingestão energética diária, expressos em Kcal, dos grupos controle ($114,92 \pm 1,72$ Kcal) e cafeteria ($185,03 \pm 3,74$ Kcal) na Figura 3, mostram a diferença significativa* ($p < 0,0001$), na qual se pode observar que o grupo alimentado com *fast food* consumiu em média, 60% mais energia que os controles.

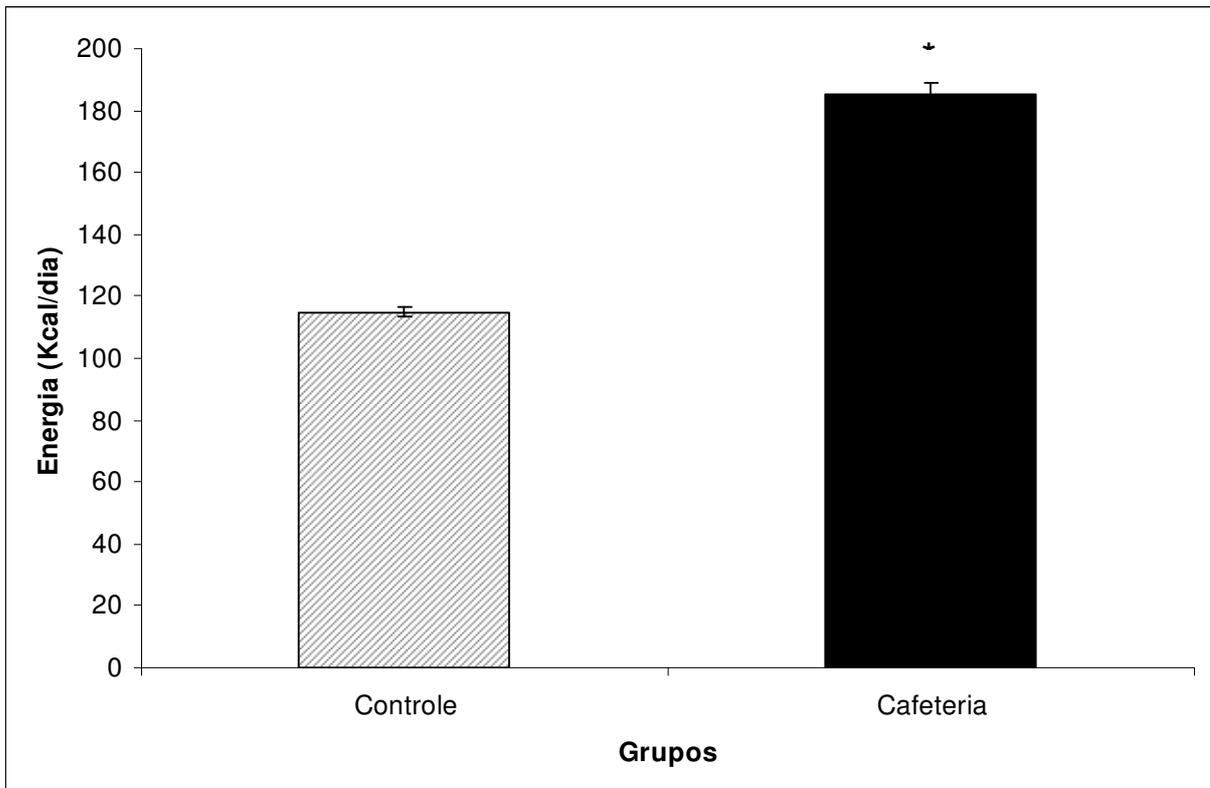


Figura 3 – Consumo energético médio diário. Valores expressos como média \pm DP. Grupo controle (n=9) e Grupo cafeteria (n=10).

5.1.4 Consumo Hídrico

Com relação ao consumo hídrico, os animais do grupo controle apresentaram maior ingestão de água, conforme mostra a Figura 4, quando comparados aos animais experimentais ($73,88 \pm 4,18$ ml vs $51,31 \pm 5,86$ ml), com diferença significativa ($p = 0,0001$) entre os grupos.

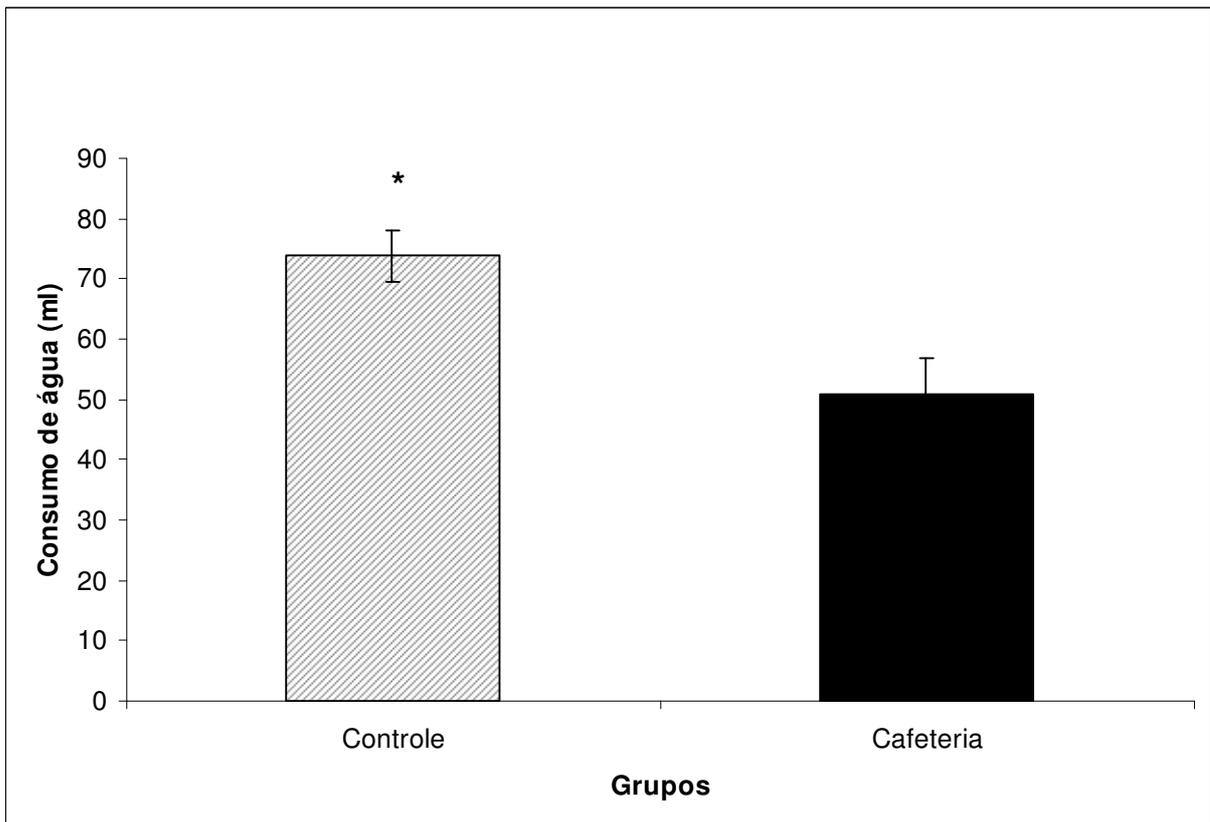


Figura 4 - Valores médios do consumo hídrico expressos como média \pm DP. Grupo controle (n=9) e Grupo cafeteria (n=10).

5.1.5 Consumo de Sódio

Comparando o percentual diário de sódio consumido pelos animais tratados (0,39 %) com a dieta de cafeteria (Tabela 3), em relação ao grupo controle (0,27 %), verificou-se que a ingestão média de sódio ingerida pelo grupo que consumiu os alimentos do tipo *fast food* correspondeu a 45% acima do valor dos animais com dieta padrão.

Tabela 3 - Percentual Diário Médio de Sódio Consumido Pelos

Grupos Controle e Cafeteria

Grupos	Sódio (%)
Controle	0,27
Cafeteria	0,39

Grupo controle n=9 Grupo Cafeteria n=10

5.1.6 Índice Glicêmico e Carga Glicêmica

A tabela 4 mostra os resultados e a categorização do Índice Glicêmico e Carga Glicêmica dos componentes da dieta *fast food*, evidenciando que todos os animais experimentais (n=10) consumiram dieta de alto Índice Glicêmico, porém com baixa Carga Glicêmica.

Tabela 4 - Índice Glicêmico e Carga glicêmica da Dieta de Cafeteria

IG	Classificação*	CG	Classificação*
82,3	Alto	5,9	Baixa
85,94	Alto	6,1	Baixa
86,13	Alto	7,04	Baixa
84,15	Alto	5,3	Baixa
83,34	Alto	5,93	Baixa
87,56	Alto	8,47	Baixa
84,27	Alto	7,52	Baixa
84,01	Alto	6,56	Baixa
87,77	Alto	6,95	Baixa
84,94	Alto	5,2	Baixa
85,04 ± 1,78		6,49 ± 1,02	

*(BRAND-MULLER et al., 2003)

5.2 PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS

5.2.1 Evolução do Ganho de Massa Corporal

A análise da evolução do ganho de massa corporal médio dos animais (Figura 5), mostrou similaridade dos valores nas semanas 1 ($p = 0,6388$), 2 ($p = 0,7540$) e 3 ($p = 0,1125$), todavia da semana 4 até a semana 24, o final do tratamento, revelou diferenças extremamente significativas ($p = 0,0001$).

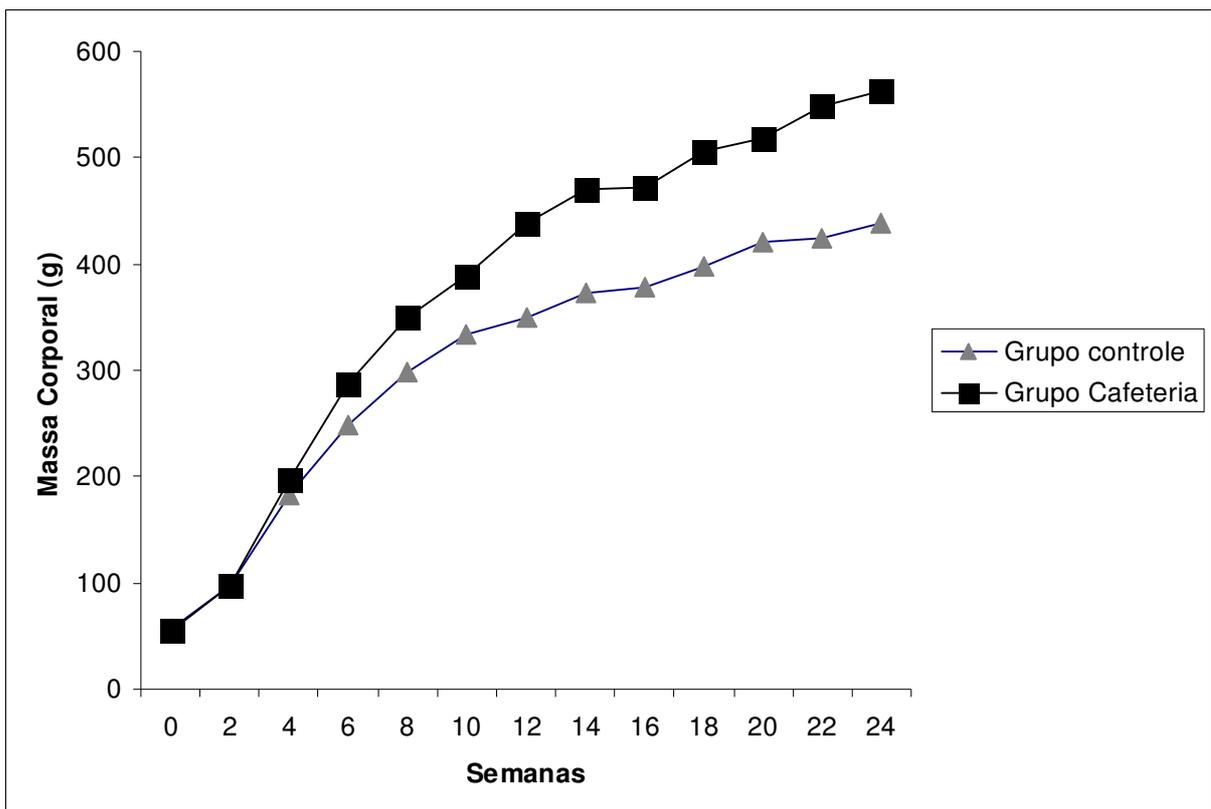


Figura 5 – Evolução do ganho de massa corporal. Grupo controle n=15; Grupo cafeteria n=16.

5.2.2 Ganho de Massa Corporal

Na figura 6 estão representados os ganhos médios de massa corporal em todo o período de tratamento dos animais, com diferença extremamente significativa ($p < 0,0001$) para o grupo cafeteria ($507,77 \pm 39,93$ g) em relação ao controle ($382,64 \pm 29,77$ g). Os animais que consumiram *fast food* ganharam em média, 32% mais massa corporal.

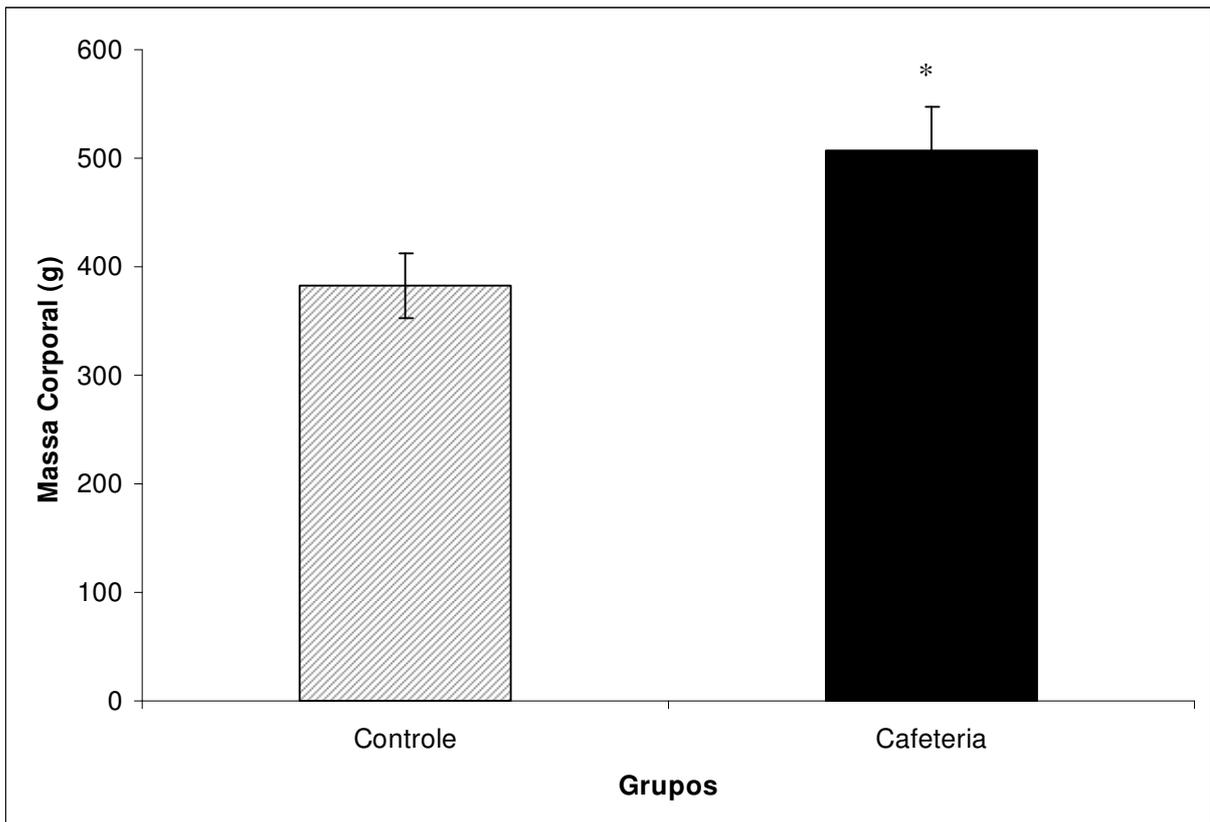
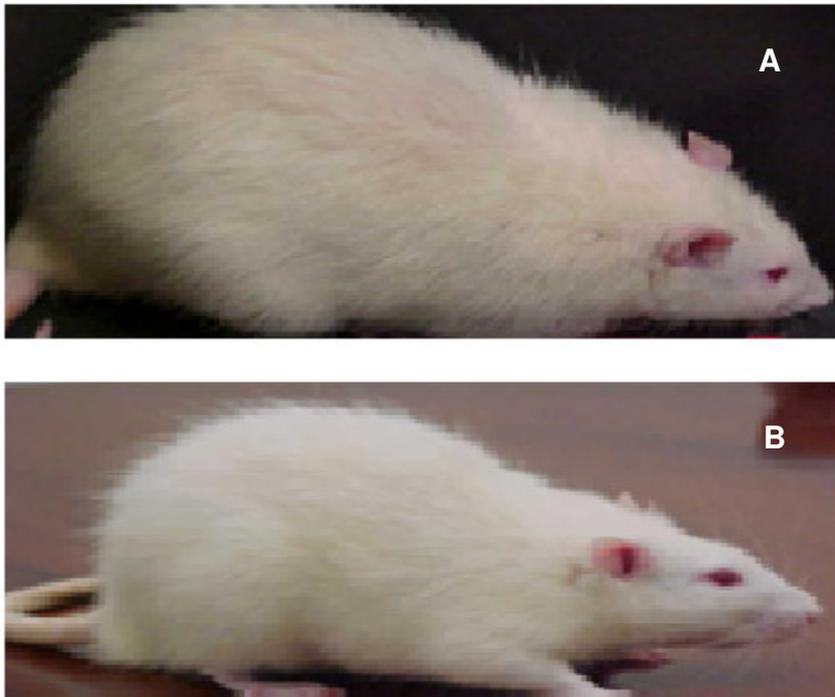


Figura 6 – Ganho de massa corporal.
Grupo controle n=15; Grupo cafeteria n=16.
Valores expressos como média ± DP.

Na Figura 7, a imagem A representa um animal do grupo alimentado com dieta de cafeteria e em B, um animal do grupo controle.



**Figura 7 – A – Rato do Grupo Cafeteria
B – Rato do Grupo Controle**

5.2.3 Composição Corporal

Os resultados encontrados na análise da composição corporal relativos à massa gorda, apresentados na Tabela 5, mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) nos valores do TAB, resultante do somatório dos depósitos de gordura periepídídima, perirenal, retroperitoneal e mesentérica, tendo o grupo cafeteria três (3) vezes mais adiposidade nesta região em relação ao controle. O mesmo perfil foi

observado em relação ao TAM interescapular, cujos valores representaram o dobro dos registrados nos animais do grupo controle.

Tabela 5 - Composição corporal média (g)

Grupos	Massa gorda		Massa magra	
	TAB*	TAM*	Miocárdio**	Gastrocnêmio
Controle	11,0±2,8a	0,28±0,05a	1,0±0,16a	1,0±0,20
Cafeteria	38,4±9,0b	0,58±0,14b	1,2±0,13b	1,0±0,25

Média ± DP. *P<0,0001 **P=0,002

TAB-Tecido adiposo branco abdominal.

TAM-Tecido adiposo marrom interescapular.

Controle n=12 Cafeteria n=14

Valores com letras diferentes nas colunas, diferem significativamente.

Considerando a massa magra, os valores médios para o músculo cardíaco no grupo cafeteria diferiram estatisticamente ($p = 0,002$) dos animais controles, todavia as medidas do músculo gastrocnêmio foram similares ($p = 0,54$) entre ambos.

5.2.4 Índice de Obesidade

O índice de Lee ou de obesidade (Tabela 6) foi similar entre os grupos, embora resultante de equação, cujo calculo baseou-se em duas medidas com significativa diferença estatística, como o peso corporal final e o comprimento naso-anal (CNA).

Tabela 6 - Peso Corporal Final, CNA e Índice de Lee

Grupos	Peso Corporal (g)	CNA (mm)	Índice de Lee
Controle	434,8 ± 35,33	250,8 ± 13,62	0,302 ± 0,012
Cafeteria	558,5 ± 51,63*	269,2 ± 10,17**	0,306 ± 0,014

CNA - Comprimento Naso-Anal
 *P<0,0001 **P=0,0008 Controle n=12 Cafeteria n=13

5.2 5 Morfometria do Miocárdio

O índice de hipertrofia cardíaca oferece uma noção do aumento da massa muscular do coração. A análise morfométrica deste músculo (Tabela 7), não revelou hipertrofia cardíaca, nem do VE, muito embora com diferença significativa ($p = 0,01$) no peso do VE, maior entre os ratos cafeteria, a exemplo da massa miocárdica total ($p = 0,002$).

Tabela 7 - Morfometria Miocárdica

Grupos	VE (g)	IHVE (mg/g)	IHC (mg/g)	Miocárdio (g)
Controle	0,18 ± 0,04	0,42 ± 0,09	2,23 ± 0,16	1,0 ± 0,16
Cafeteria	0,24 ± 0,03*	0,42 ± 0,07	2,09 ± 0,11	1,2 ± 0,13**

* Diferença significativa ($p = 0,01$).

Média ± DP. ** Diferença significativa ($p = 0,002$).

VE - Ventrículo esquerdo. IHVE - Índice de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

IHC - Índice de hipertrofia cardíaca. n = 7

5.3 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

5.3.1 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Na Tabela 8 estão expostos os valores da pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica e pressão arterial média expressos em mmHg e da frequência cardíaca em bpm, dos ratos dos grupos controle e cafeteria, não tendo os mesmos apresentado diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 8 - Valores de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

	PAD	PAS	PAM	FC
Grupos	(mmHg)			(bpm)
Controle n=7	91,11 ± 5,53	136,69 ± 5,87	111,49 ± 5,23	340,33 ± 28,23
Cafeteria n=11	93,14 ± 3,78	142,86 ± 7,29	115,06 ± 4,82	342,04 ± 42,08

PAS - Pressão Arterial Sistólica PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAM - Pressão Arterial Média FC - Frequência Cardíaca

Os valores representam a média ± o desvio padrão da média.

5.4 PARÂMETROS METABÓLICOS

5.4.1 Glicemia de Jejum

Os valores médios da glicemia (Figura 8) diferiram ($p < 0,0001$) significativamente, apresentando-se aumentados no grupo cafeteria ($111,41 \pm 9,94$ mg/dL) quando comparados aos controles ($91,16 \pm 7,64$ mg/dL).

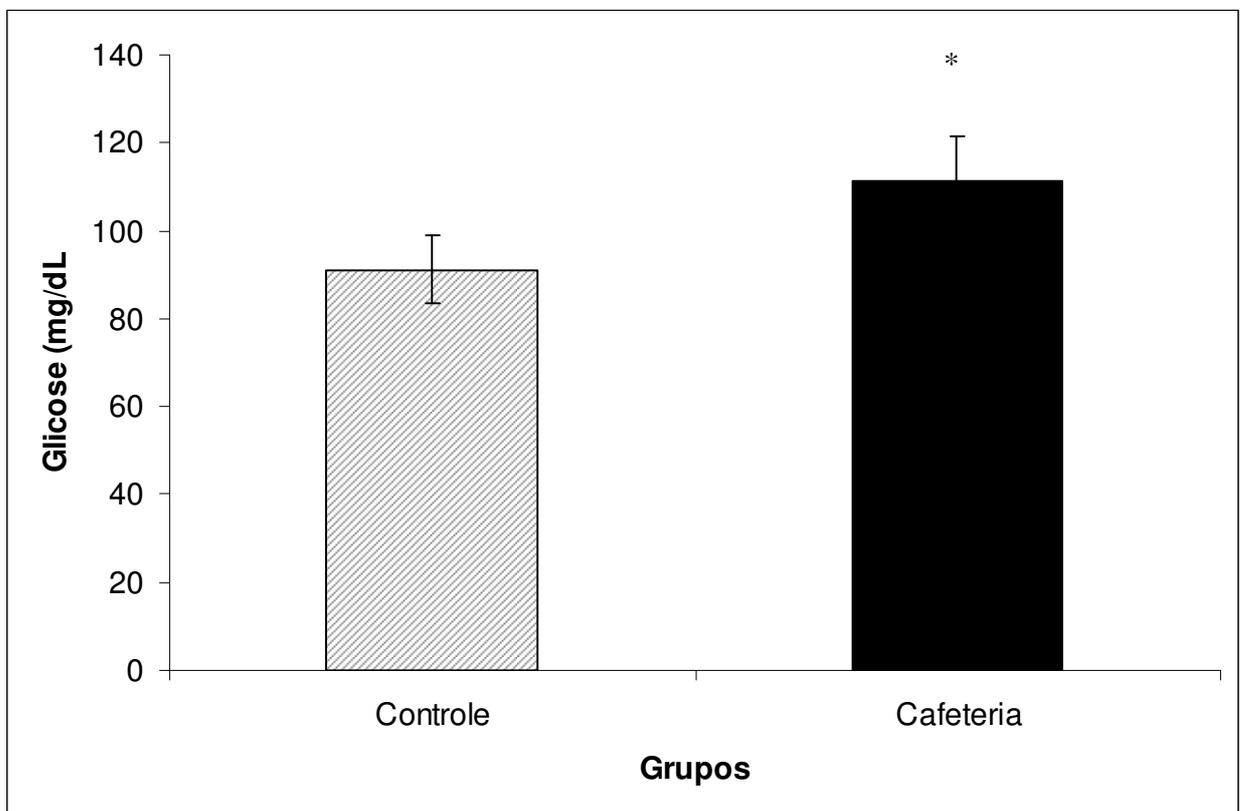


Figura 8 – Glicemia de jejum. n=12
Valores expressos como média \pm DP.

5.4.2 Insulinemia

Os valores de insulina analisados para os grupos controle e cafeteria, apresentaram uniformemente, valores inferiores a $2,0 \mu\text{U/mL}$, não sugerindo sua inclusão neste estudo.

5.4.3 Teste de Tolerância a Insulina (K_{ITT})

O cálculo da velocidade de decaimento da glicose (K_{ITT}) ou da velocidade de remoção da glicose sanguínea foi estatisticamente diferente ($p = 0,0001$) entre os grupos controle ($6,31 \pm 1,22 \text{ %/min}$) vs cafeteria ($3,78 \pm 0,51 \text{ %/min}$) (Figura 9).

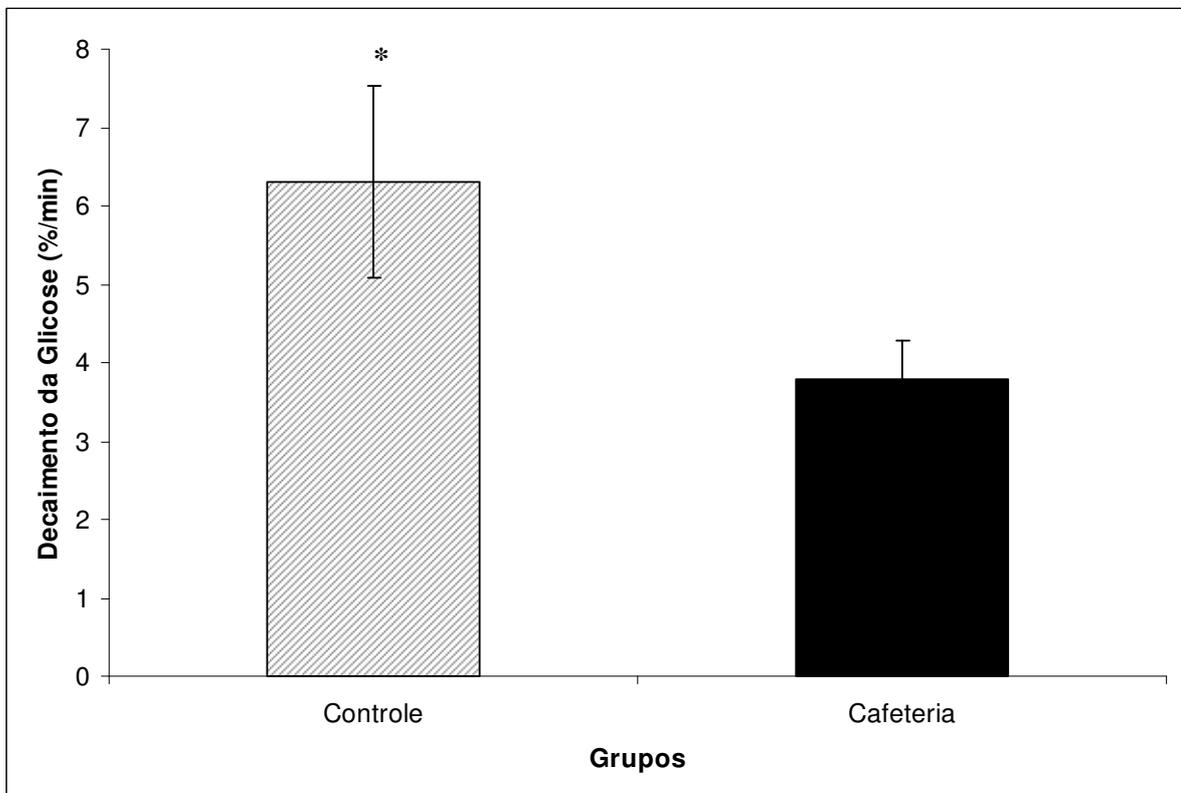


Figura 9 – Constante de decaimento da glicose (K_{ITT}).
Grupo controle n=7 Grupo cafeteria n=8. Valores expressos como média \pm DP.

5.4.4 Colesterol Total

Os valores médios de colesterol total estão mostrados na Figura 10.

Apresentando os valores 15% mais elevados de colesterol total, os animais com dieta de cafeteria ($82,4 \pm 13,03$ mg/dL) diferiram estatisticamente ($p = 0,013$) do grupo controle ($71,2 \pm 9,87$ mg/dL).

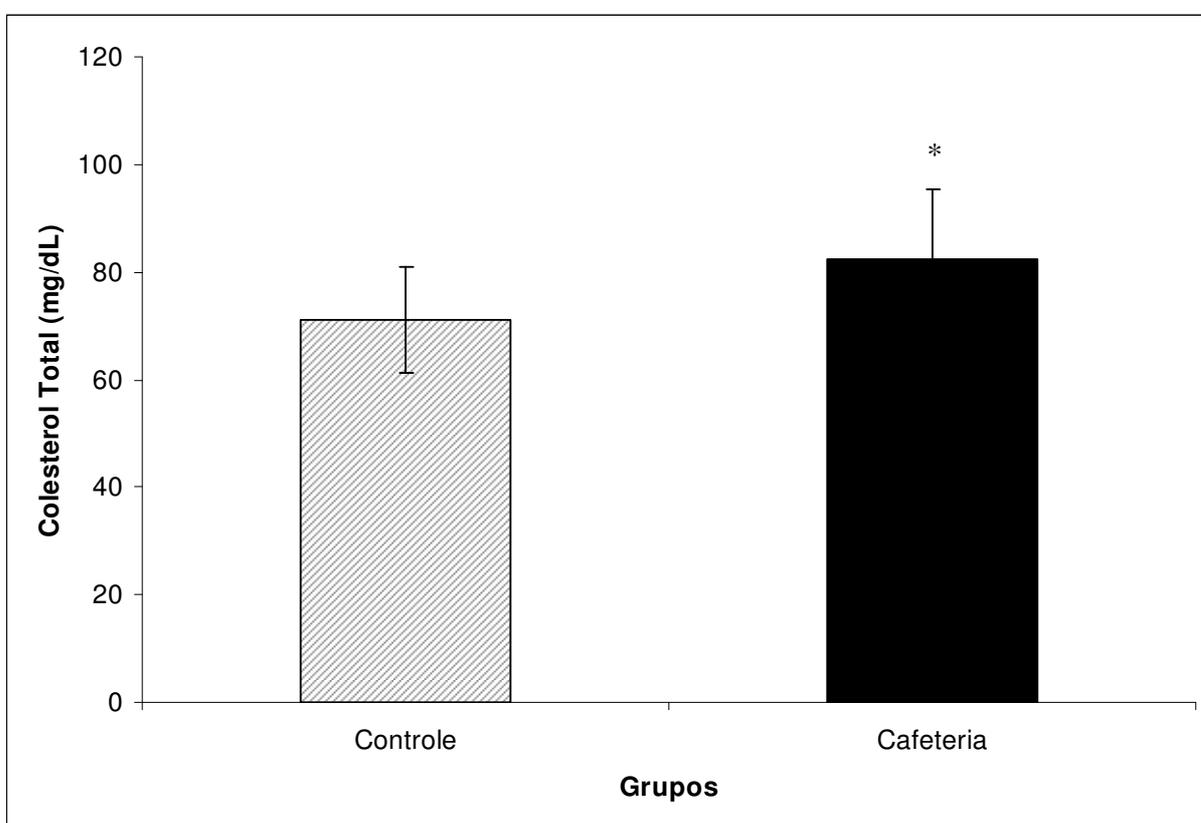


Figura 10 – Colesterol Total. n=15
Valores expressos como média \pm DP.

5.4.5 HDL Colesterol

Conforme está mostrado na Figura 11, podem ser observados níveis 15% mais baixos de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c) nos animais do grupo cafeteria (43,6 ± 6,88 mg/dL) em relação (p = 0,015) aos animais do grupo controle (50,26 ± 7,31 mg/dL).

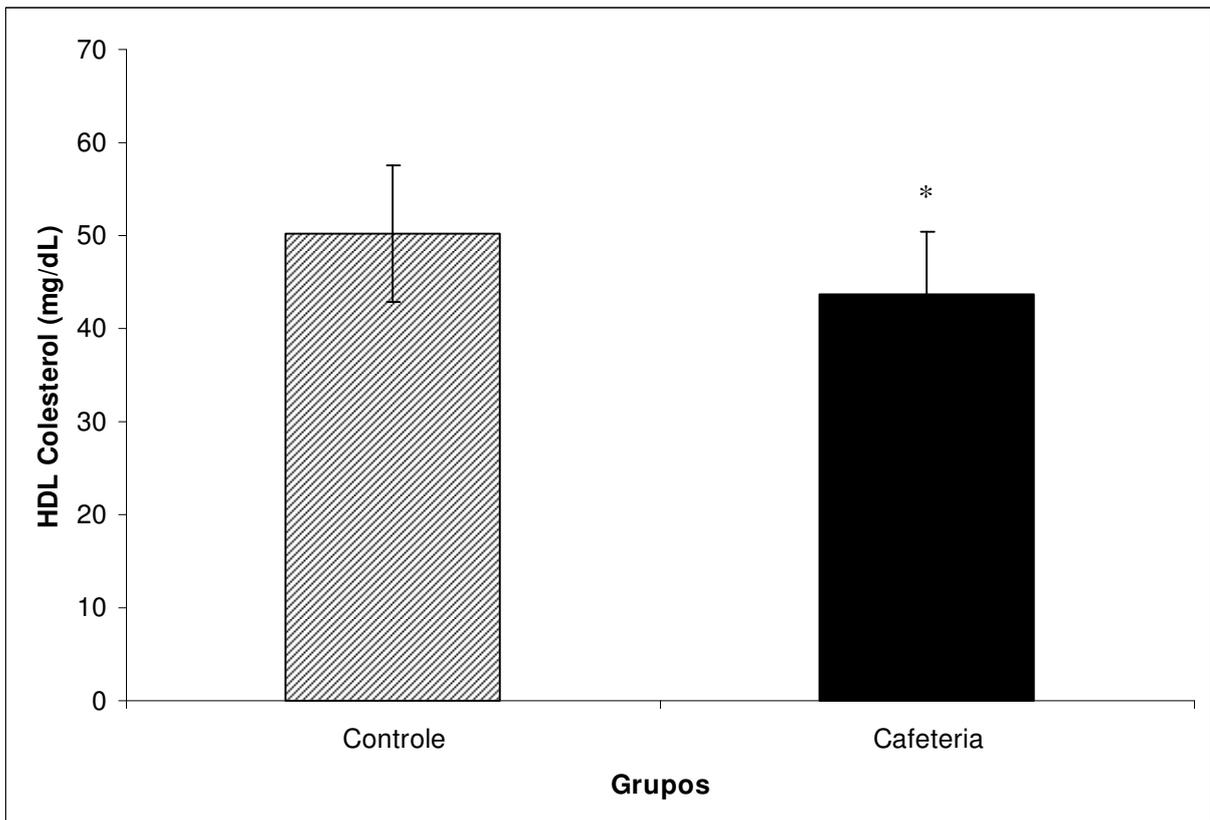
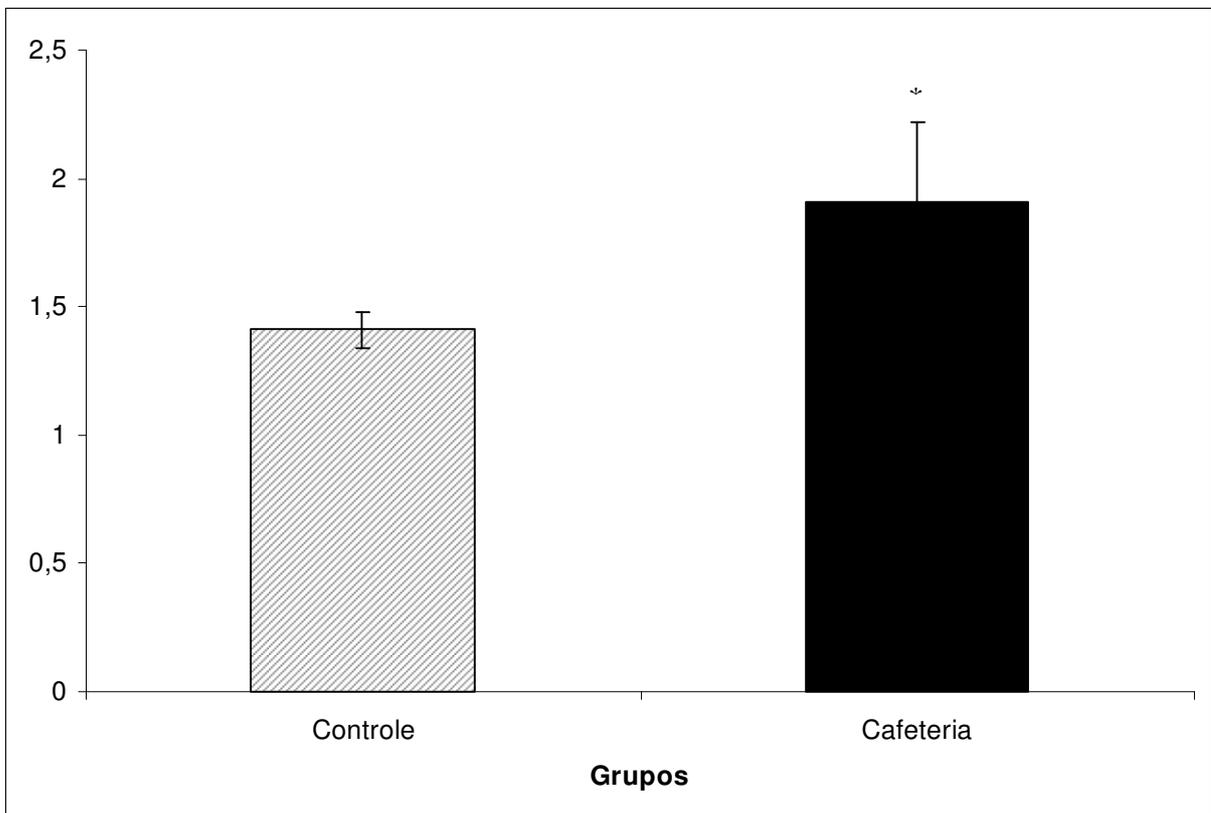


Figura 11 – HDL colesterol. n=15
Valores expressos como média ± DP.

5.4.6 Relação Colesterol Total/HDL colesterol

A relação Colesterol total/Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) expressa na Figura 12, mostrou-se mais elevada ($p = 0,0001$) no grupo de animais tratados com dieta de cafeteria ($1,91 \pm 0,31$ mg/dL) ao ser comparada ao grupo controle ($1,41 \pm 0,07$ mg/dL).



**Figura 12 – Relação Colesterol Total/HDL Colesterol. n=15
Valores expressos como média ± DP.**

5.4.7 LDL Colesterol

Os ratos do grupo experimental apresentaram (Figura 13) níveis de Lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) colesterol acentuadamente maiores (+45%) quando comparados aos controles ($p = 0,0001$), respectivamente, ($21,2 \pm 4,79$ mg/dL vs $14,66 \pm 2,96$ mg/dL).

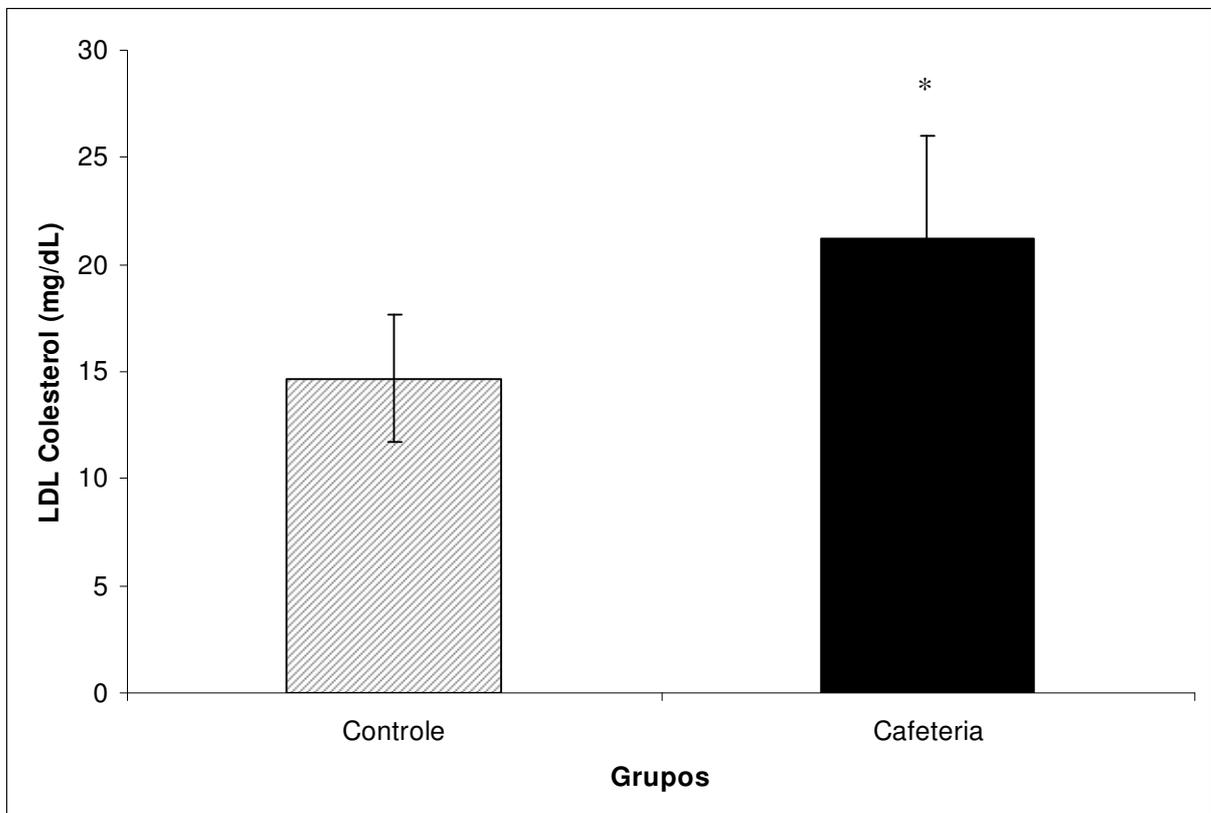


Figura 13 – LDL Colesterol. n=15
Valores expressos como média \pm DP.

5.4.8 Triacilglicerídeos

A Figura 14 expressa a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0001$) nos níveis de TG, que se mostraram mais elevados nos animais do grupo cafeteria ($289,2 \pm 105,95$ mg/dL) em comparação com os controles ($145,26 \pm 27,44$ mg/dL).

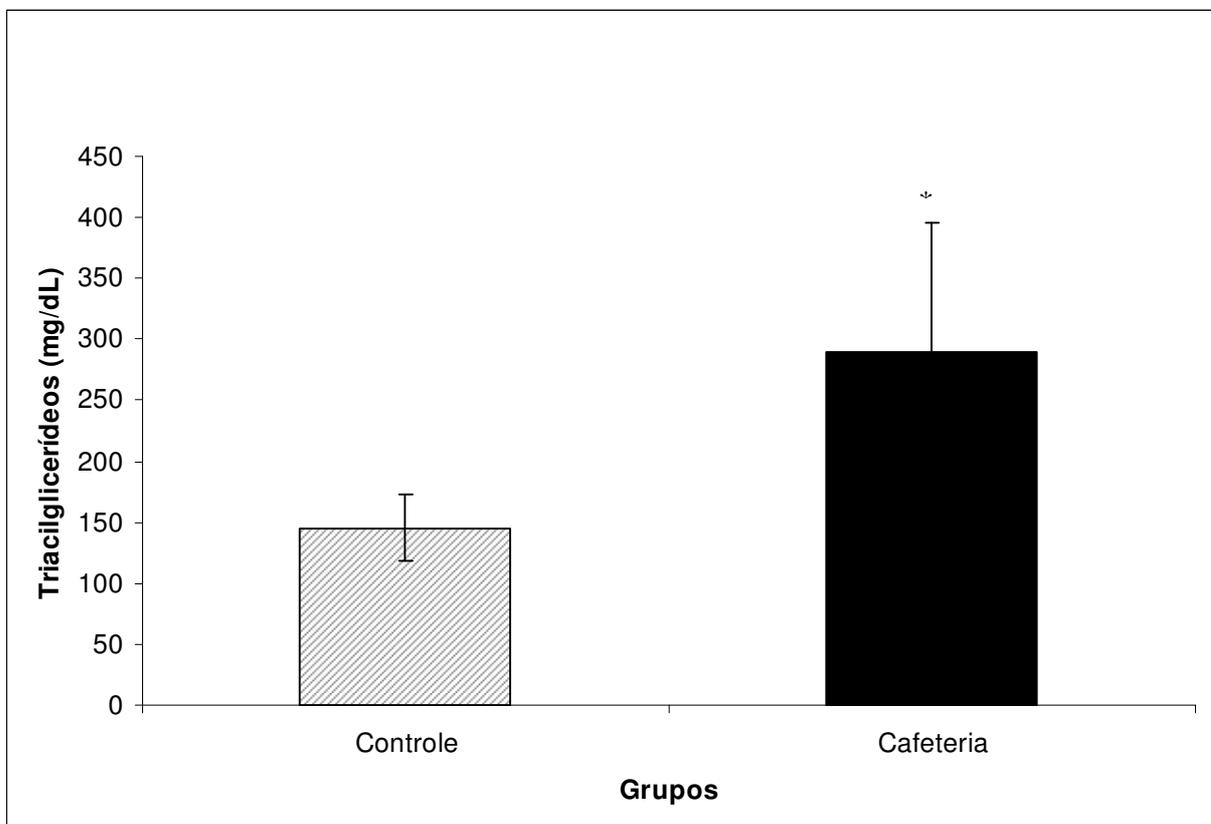


Figura 14 – Triacilglicerídeos. n=15
Valores expressos como média \pm DP.

5.5 PARÂMETROS AUTONÔMICOS

5.5.1 Avaliação do Controle Autonômico – Análise Espectral

A avaliação do controle autonômico foi feita através da análise espectral das séries temporais de intervalo de pulso (tacograma) e pressão arterial sistólica (sistograma). Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Avaliação do Controle Autonômico - Análise Espectral

Parâmetros	Controle n=7	Cafeteria n=11
VFC - var (s ²)	45.25 ± 18.14	24.05 ± 14.71*
- LF (s ²)	4.50 ± 2.22	7.79 ± 9.86
- LF (%)	21.06 ± 3.24	35.60 ± 14.19*
- HF (s ²)	16.24 ± 5.75	9.41 ± 7.48
- HF (%)	78.94 ± 3.55	64.34 ± 14.08*
- índice LF/HF	0.27 ± 0.06	0.53 ± 0.31*
VPAS – var (mmHg ²)	14.88 ± 9.60	20.16 ± 8.43
- LF (mmHg ²)	9.72 ± 6.73	13.29 ± 6.73
- HF (mmHg ²)	2.71 ± 1.45	3.29 ± 1.63

VFC - variabilidade da frequência cardíaca

LF - componente de baixa frequência (*low frequency*)

HF - componente de alta frequência (*high frequency*)

VPAS – variabilidade da pressão arterial sistólica

Média ± DP. *P<0,05

Apesar dos grupos não apresentarem diferença significativa nos valores de frequência cardíaca e pressão arterial (Tabela 8), a avaliação da ação do controle autonômico sobre o coração revela uma redução da VFC no grupo tratado. Tal alteração na VFC manifesta-se em favor da ação simpática apresentando um aumento significativo do componente LF (%) e um conseqüente aumento no balanço simpato-vagal, representado pelo índice LF/HF.

O grupo tratado com a dieta de cafeteria não apresentou diferenças significativas nos parâmetros provenientes da análise da VPAS, tendo valores de LF da VPA, ligados à modulação simpática vascular, estatisticamente similares ao grupo controle.

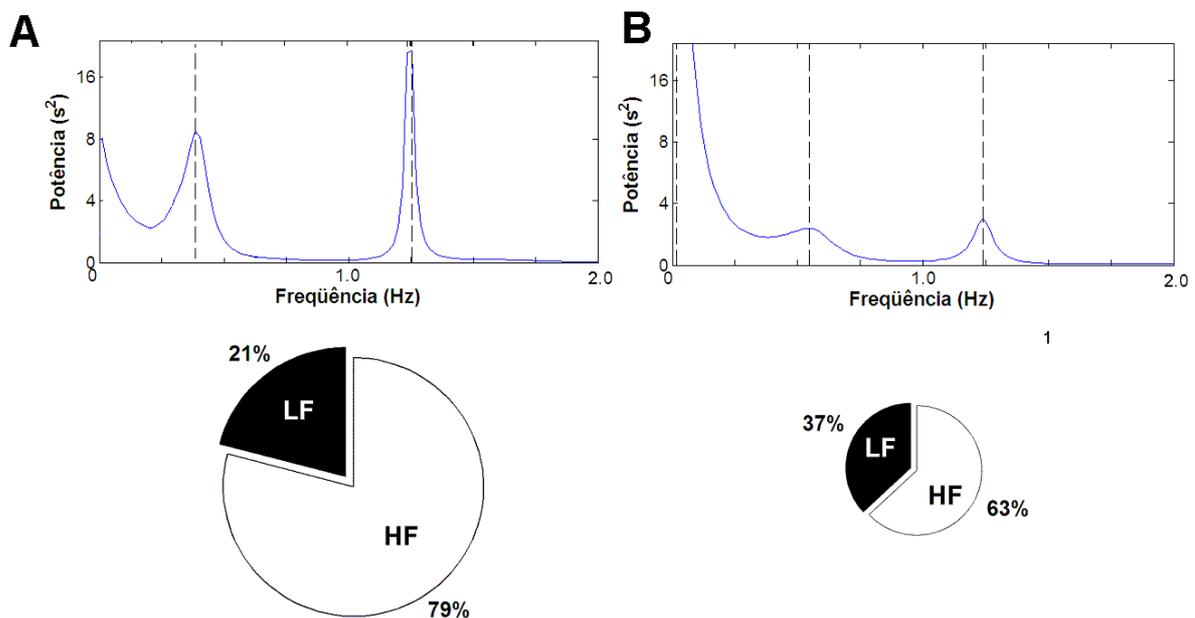


Figura 15– Exemplo de análise espectral aplicada a series de tacograma de um animal do grupo controle (A) e um animal do grupo tratado (B). Os diagramas mostram o percentual de cada componente sobre a potência total do espectro.

Na Figura 15 apresentamos um exemplo de análise espectral aplicada a séries de tacograma, representando em A um animal do grupo controle e em B um animal tratado com dieta de cafeteria. Nos diagramas pode-se observar o percentual dos componentes LF e HF sobre a potencia do espectro.

5.5.2 Correlações entre Parâmetros Metabólicos e Controle Autonômico

Buscando estabelecer a relação entre o perfil lipídico e o controle autonômico, foram calculadas as correlações entre alguns dos parâmetros alterados e os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela 10.

Os resultados mostram uma correlação negativa entre a VFC e a relação Colesterol Total /HDL e a medida de TG, ou seja, à medida que aumentam esses parâmetros metabólicos, a VFC se reduz. Com relação à medida de HDL, a VFC relaciona-se diretamente mostrando uma correlação positiva.

Os componentes LF e HF normalizados (%) da VFC correlacionam-se com o nível de TG positiva e negativamente, respectivamente. Já, o componente HF % também se correlaciona com o nível de HDL mostrando uma relação direta entre o colesterol HDL e a modulação cardíaca vagal.

O balanço simpato-vagal, determinado pelo índice LF/HF, apresenta correlação direta com o nível de TG e a relação Colesterol total/HDL, e uma relação inversa com o nível de HDL.

Em resumo, as alterações encontradas na avaliação do controle autonômico não estão correlacionadas aos níveis de Colesterol Total, mas sim aos níveis de TG. Existe também uma relação significativa entre o nível de HDL e a VFC, HF % e o índice

simpato-vagal, mostrando uma ligação direta entre a modulação vagal e o colesterol HDL.

Tabela 10 - Correlações entre Parâmetros Metabólicos e Controle Autônomo

Parâmetros	Colesterol Total /HDL	HDL	Colesterol	Triacilglicerídeos
VFC - (s ²)	r = -0.522, (p = 0.0381)*	r = 0.5554, (p = 0.0316)*	r = -0.2661, (p = 0.3378)	r = -0.6867, (p = 0.0067)*
LF (%)	r = 0.0499, (p = 0.8599)	r = -0.4651, (p = 0.0694)	r = 0.5082, (p = 0.0531)	r = 0.6263, (p = 0.0094)*
HF (%)	r = -0.1467, (p = 0.6019)	r = 0.5728, (p = 0.0256)*	r = -0.5083, (p = 0.0530)	r = -0.6308, (p = 0.0088)*
Índice LF/HF	r = 0.6074, (p = 0.0212)*	r = -0.5631, (p = 0.0288)*	r = 0.4774, (p = 0.0719)	r = 0.6002, (p = 0.0140)*

r – Coeficientes de Correlações de *Pearson*

p - Teste estatístico para r diferente de zero

Na Figura 16 vê-se a correlação negativa entre a VFC e os níveis de triacilglicerídeos, evidenciando que à medida que os níveis de triacilglicerídeos se elevam, menor será a VFC.

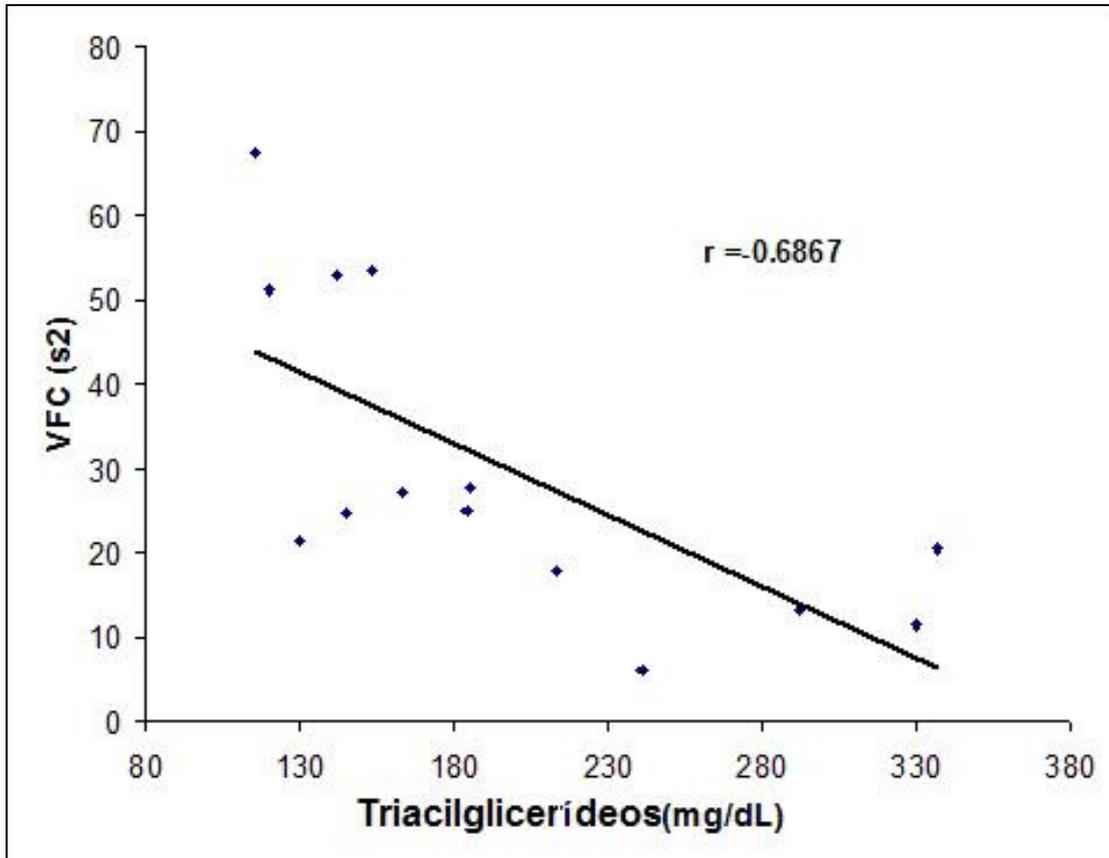


Figura 16 – Correlação entre variabilidade da frequência cardíaca e nível de triacilglicerídeos.

6 DISCUSSÃO

O trabalho apresentado teve como objetivo avaliar as anormalidades morfométricas, metabólicas e hemodinâmicas associadas às alterações no controle autonômico em ratos tratados com dieta de cafeteria.

Foram avaliados os parâmetros morfométricos, medidas de glicemia e insulinemia basais e perfil lipídico. Além disso, foram também avaliadas a hipertrofia cardíaca e medidas hemodinâmicas tais como pressão intra-arterial e frequência cardíaca. Para caracterização do controle autonômico foi utilizado o método de análise da variabilidade de pressão e frequência cardíaca. Algumas das alterações metabólicas foram correlacionadas às modificações no controle autonômico mostrando a associação entre diferentes variáveis representativas desses controladores.

6.1 PARÂMETROS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS

O modelo de dieta para indução de obesidade adotado neste estudo, conforme Cesaretti e Kohlmann Jr, (2006), de alta palatabilidade, induz os animais a substituírem a dieta padrão pela dieta de cafeteria.

Sclafani e Springer (1976), precursores do uso desta dieta em roedores, afirmam que os animais em seu experimento, não foram forçados a consumir os *supermarket foods*, visto que eles sempre tiveram a ração Purina disponível. O fato deles ignorarem a ração própria para sua espécie e preferirem os *fast foods*, pode ser atribuído somente à palatabilidade destes alimentos e, às propriedades orosensoriais que parecem ser as principais responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade dietética.

Observamos este comportamento verificando que a quantidade de ração padrão consumida pelo grupo cafeteria correspondeu a menos de 10% do seu consumo diário, ou seja, o grupo consumiu em 10 dias, o equivalente a quantidade média ingerida pelos controles num só dia, mostrando sua preferência pelos *fast foods*.

A medida do consumo alimentar dos animais tratados com dieta de cafeteria, na qual os alimentos são oferecidos em porções individualizadas, não constitui prática comumente realizada nos experimentos, justificado por Sclafani e Springer (1976) pela complexidade da dieta. De fato, em nosso estudo, a pesagem de todos os constituintes oferecidos e após a ingestão, a quantificação da resta-ingesta, demandaram exaustivo trabalho. Na literatura, o comum são as quantificações de dietas denominadas palatáveis e hiperlipídicas, compostas de alimentos densamente energéticos, oferecidos como mistura previamente peletizada, não correspondendo ao modelo originalmente concebido, com oferta de dieta palatável do tipo *self-selected* (SEGUÉS et al., 1994).

Os valores da ingestão alimentar revelaram que a oferta dos alimentos da dieta de cafeteria induziu maior ingestão quantitativa de alimentos, elevado consumo energético, maior densidade energética da dieta e alto consumo lipídico em relação ao grupo padrão.

Analisando-se a densidade energética das dietas, cada grama ingerida pelo grupo padrão correspondeu a 4,5 Kcal, contudo no grupo cafeteria à 6,3 Kcal, significando 40% mais densa. A maior concentração energética deveu-se ao percentual de lipídios ingerido (46,6%) em comparação ao grupo padrão (10%), tendo os lipídios valor energético de 9,0 Kcal por grama, mais do dobro dos carboidratos (4,0 Kcal) e proteínas (4,0 Kcal), caracterizando a dieta como de elevado teor lipídico (LADÓ et al.,

1991; SCLAFANI; SPRINGER, 1976; COATMELLECC-TAGLIONI et al., 2000; WILSON et al., 2007).

Os animais tratados com *fast food* consumiram pouco mais da metade da quota necessária de fibras alimentares, em virtude do baixo consumo da ração Nuvilab contida em sua dieta e, elevada ingestão de alimentos refinados como bolacha recheada, pão branco e leite condensado, classificados como de alto índice glicêmico (IG) (BRAND-MULLER et al., 2003).

IG é a resposta glicêmica induzida por carboidratos em diferentes alimentos, onde a glicemia pós-prandial sofre influência direta da quantidade e origem do carboidrato consumido, e a avaliação do tipo de carboidrato é feita de acordo com o seu IG (JENKINS, et al., 1981; WILLET; MANSON; LIU, 2002).

Jenkins et al., (1981) definiram o IG a partir da observação de que alimentos com o mesmo teor de carboidratos apresentavam efeitos diferentes na glicemia após as refeições. A *American Diabetes Association* (ADA, 2002), recomenda cautela no uso do IG no controle da glicemia de diabéticos (SHEARD et al., 2004).

Carboidratos com alto IG tais como pão refinado e produtos de cereais, podem promover excessivo consumo energético, alterar as concentrações séricas lipídicas e a secreção insulínica, com deletérios efeitos na massa corporal, no risco de diabetes do tipo II e na saúde cardiovascular (JENKINS ; KENDAL; AUGUSTIN, 2002).

Neste estudo, todas as dietas ingeridas pelo grupo cafeteria apresentaram alto índice glicêmico. A glicemia pós-prandial é modificada principalmente, pela velocidade de liberação de carboidratos para a corrente sanguínea após as refeições, pelo tempo de depuração através da síntese de insulina e pela sensibilidade tecidual periférica à

ação insulínica, o que pode significar um aumento rápido da glicemia pós-prandial e a necessidade de uma sobrecarga de insulina (CARVALHO; ALAFENAS, 2008).

Todavia a CG da dieta de cafeteria foi categorizada como baixa. A CG corresponde ao produto entre o IG e a quantidade de carboidrato disponível na porção do alimento, sendo que estudos atuais têm associado à alta CG dos alimentos ao maior risco de desenvolvimento de obesidade, do diabetes tipo 2 e DCV (BEULENS et al., 2007; LIU et al., 2000; WILLET; MANSON; LIU, 2002).

Segundo Liu et al., (2000), o consumo elevado de carboidratos de rápida digestão e absorção, elevam o risco de DCV, independentemente de fatores de risco convencionais para doença coronariana.

Quanto ao consumo hídrico, os controles ingeriram mais água que os tratados (40%), embora tenham consumido quase metade (45%) do sódio ingerido pelos animais cafeteria. Seria, portanto de se esperar um consumo maior de água no grupo tratado, o que não aconteceu. Considerando que a dieta padrão deva estar dentro dos limites para roedores e que alguns dos alimentos ingeridos na dieta *fast food* pudessem ter um percentual elevado de água, esse tema fica prejudicado para nossa discussão, sendo necessários dados adicionais para explicar as diferenças encontradas.

6.2 PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS

A dieta de cafeteria determinou ganho de massa corporal crescente, estatisticamente diferenciado do padrão a partir da quarta (4^a) semana, tendo sustentado a evolução ponderal até o final do período experimental (24^a semana). O incremento de massa corporal no grupo cafeteria foi 32% superior ao padrão.

No grupo cafeteria, a adiposidade abdominal resultou o triplo do valor dos controles, e o dobro em tecido adiposo marrom. Com relação à massa magra, houve diferença no músculo cardíaco, maior entre os experimentais, com similaridade no gastrocnêmio. Naderali et al., (2001) também encontraram pesos similares do músculo gastrocnêmio em ratos tratados com dieta de cafeteria por 12 semanas.

No índice de obesidade, não encontramos diferenças entre os grupos, embora tenham apresentado diferenças extremamente significativas ($p \leq 0,0001$) na gordura abdominal e massa corporal. O índice de Lee ou Quetelet, assemelha-se ao índice de massa corporal (IMC) usado para avaliar o estado nutricional de humanos. Como todo o método, o IMC tem suas limitações, como não informar sobre a composição corporal e a distribuição adiposa. Yao et al., (2002) encontraram em mais de 30% dos indivíduos avaliados como excesso de peso corporal, classificação como eutróficos pelo IMC, o que demonstra baixa sensibilidade desta medida. Como o índice de Lee não mensura adiposidade, pode não ser sensível o suficiente para detectar grau de obesidade.

Stephens (1980) em estudo comparando três grupos de ratos adultos, padrão, obeso por dieta de cafeteria e desnutrido, mostrou que apesar dos grupos diferirem significativamente no percentual de gordura abdominal, não houve diferença significativa no índice de Lee. A razão da falta de correlação entre a obesidade e o índice de Lee para o autor, é que o comprimento naso-anal é um fraco preditor de massa livre de gordura em animais de mesma idade e história nutricional. Pelo exposto consideramos que apesar de não ter sido encontrada diferença no índice de Lee no presente trabalho, os achados de aumento de peso corporal e dos tecidos adiposos branco e marrom no grupo tratado, podem indicar um estado de obesidade visceral induzido pela dieta desses animais.

Nesse sentido buscamos reforçar nossa interpretação através da busca e identificação de estudos que utilizaram o índice de obesidade ou índice de Lee (originalmente descrito por Lee (1928) e modificado por Bernardis e Paterson (1968) como técnica para avaliação da presença de obesidade dietética em ratos submetidos a tratamento com dieta de cafeteria, realizamos revisão sistemática de literatura no período de 1991 a 2008, nas bases de dados PubMed, Medline e SCIELO no portal da CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Os descritores utilizados para a localização das referencias foram: índice Lee, obesidade dietética, dieta cafeteria e ratos (DeCs) e *Lee index, dietetic obesity, cafeteria diet e rats (MeSH)*.

Os critérios de inclusão foram:

Tipos de publicação: artigos originais em periódicos; Idiomas: inglês, espanhol e português; Ano de publicação: 1990-2008;

Artigos com descrição da metodologia usada para avaliação da obesidade dietética e uso da dieta de cafeteria como tratamento de indução da mesma.

Os critérios de exclusão foram:

Artigos sem descrição da metodologia de avaliação da obesidade dietética e/ou sem uso da dieta de cafeteria.

A relação dos estudos localizados nas bases de dados se encontra exposta na Tabela 11, podendo-se observar que em nenhum dos trabalhos utilizou-se o índice de obesidade ou índice de Lee como técnica para diagnosticar a obesidade dietética, considerando a presença da mesma através da avaliação do peso corporal isolado ou em associação com medidas de composição corporal como a gordura visceral.

Tabela 11 - Relação de Estudos com a Dieta de Cafeteria no Tratamento de Ratos e os Critérios para avaliação de Obesidade Dietética

Modelo Animal	Sexo	Período de intervenção Semanas	Idade animais Dias	Critérios de Avaliação e % GP	Presença de obesidade	Referencia
Wistar	F	32 e 44	21	PC	Periférica	Puigserver et al., 1991
Wistar	F	12	10	PC 38,4%	Periférica	Palou; Picó; Pons, 1992
Wistar	F	8	22	PC <0,05	Periférica	Esteve et al., 1993
Wistar	F	20	30	PC 26%	Periférica	
				BAT 118%	Visceral	
				TAM 264%		Serra et al., 1994
Wistar	F	14	30	PC	Periférica	Segués et al., 1994
Wistar	F	14	150	PC 50,3%	Periférica	Lladó et al., 1996
Wistar	F	12	10	PC 41%	Periférica	Matamala et al., 1996
Wistar	F	4	21	PC 15%	Periférica	Svensson;Hellerstrom;
				TAB (RET)	Central	Jansson, 1996
Wistar	M	20	56	PC<0,0005	Periférica	De Schepper et al.,
				MG densit.	Central	1998
Wistar	M	30	21	PC	Periférica	Hansen et al., 1998
Sprague D.	M	8	42	PC 20%	Periférica	Coatmellec et al.,
Sprague D.	M	8	42	PC	Periférica	2000
				TAB (RET/EPI)	Visceral	Darimont et al., 2004
Sprague D.	M	10	35	PC	Periférica	
				TAB	Central	Bedoui et al., 2005
Wistar	M	15	21	PC	Periférica	
				TAB (RET/EPI)	Visceral	Duarte et al., 2006
Wistar	M	32	42	PC 33%	Periférica	Wilson et al., 2007
Wistar	M	8	28	PC >0,05		
				TAB (RET)	Central	
				TAB (EPI)	Visceral	Eguchi et al., 2008

F – Fêmea; M – Macho; PC – Peso Corporal; BAT – Tecido adiposo branco; TAM – Tecido adiposo marrom; MG – Massa gorda; RET – Retroperitonal; EPI – Epididimal; GP – ganho de peso.

Dessa forma, acredita-se que a literatura vigente dê suporte à idéia de que o grupo tratado com dieta de cafeteria tenha desenvolvido obesidade visceral.

A hipertrofia cardíaca é uma resposta morfológica adaptativa a uma sobrecarga crônica de trabalho imposta ao coração. Não houve hipertrofia cardíaca e de ventrículo esquerdo nos animais quando avaliada pela razão peso do coração ou do VE pelo peso corporal, porém a massa muscular cardíaca foi maior no grupo cafeteria, assim como a massa ventricular esquerda. Vale considerar, entretanto, que não foram feitas avaliações dos depósitos de colágeno ou do tamanho dos miócitos, o que poderia modificar essa interpretação.

A hipertrofia do VE tem sido associada com a obesidade e, trabalho recente utilizando a ressonância magnética funcional confirmou esse dado além de mostrar que na ausência de outros fatores para a doença cardiovascular, essa hipertrofia tem sido atribuída a aumentos na massa magra, no volume sistólico e na gordura visceral (RIDER et al., 2009). No presente estudo observamos aumento na massa gorda, sem grande alteração na massa magra. Além disso, não temos ainda dados sobre o volume sistólico. É possível que outros fatores além destes, como o aumento da atividade ou da modulação simpática sobre o coração possam contribuir para o estabelecimento da HVE.

6.3 PARAMETROS METABÓLICOS

Na avaliação da homeostase glicídica, observaram-se níveis de glicose de jejum 20% mais elevados ($p < 0,0001$) no grupo tratado com dieta *fast food*. Em estudo de

Coatmellec-Taglioni et al., (2000), ratos machos *Sprague-Dawley* tratados com dieta de cafeteria e composição centesimal de macronutrientes muito próxima ao consumo do nosso grupo experimental, ao final de 8 semanas, não apresentaram diferenças na taxa glicídica, com valores de glicose e insulina similares aos controles. A glicemia de jejum manteve-se sem diferenças estatísticas, segundo Naderali et al., (2001) durante 12 semanas, em ratos fêmeas com dieta de cafeteria e em Duarte et al., (2006) ao longo de 15 semanas em ratos machos Wistar, sob dieta considerada hiperlipídica (20%). Estudo ao longo de 48 semanas com dieta de cafeteria e percentuais de 45% de lipídios, 20% de proteínas e 35% de carboidratos, também não mostrou diferenças nas concentrações de glicose sanguínea, o que segundo Wilson et al., (2007) indica que não há evidencia para o franco desenvolvimento de diabetes com dieta ocidentalizada ou hiperlipídica. Nossa diferença mostrada na glicemia sugere alteração no metabolismo glicídico.

Os valores da insulinemia não estão sendo discutidos neste estudo por terem sido considerados não detectáveis.

Os animais do grupo cafeteria exibiram menor velocidade de captação da glicose sanguínea através da constante de decaimento da glicose, um indicador de resistência insulínica. Há evidências de que a dieta hiperlipídica induz quadro de resistência a insulina, associada com prejuízo na capacidade de oxidação de AG e aumento no acúmulo de gordura em tecidos-alvos à ação da insulina porém, o mecanismo envolvido nessa condição não está claramente definido (KIM et al., 2008).

A ingestão de dietas ricas em lipídios está associada com resistência insulínica em humanos (BODEN, 1997) e em animais (ROPELLE et al., 2006), havendo evidências de que a ingestão de AGS é mais efetiva em induzir alterações na ação insulínica. Nosso

grupo experimental, além de eleger seletivamente alto teor lipídico alimentar, consumiu cerca de 39% da carga lipídica na forma de AGS, uma ingestão elevada, considerando o percentual de AGS na ração NUVILAB de 0,5%, sugerindo uma possível participação na menor taxa de captação da glicose.

Outro mecanismo sugerido para explicar a resistência insulínica no transporte da glicose no músculo, desenvolvida pela ingestão hiperlipídica e obesidade em ratos, é a mudança na composição da membrana plasmática, que estaria relacionada a mudanças na seletividade da membrana. Segundo esta hipótese, a composição lipídica da membrana poderia estar afetando o funcionamento das proteínas associadas à membrana, e duas das proteínas chave envolvidas na regulação do transporte da glicose são o transportador de glicose (GLUT 4 principalmente, em relação ao GLUT 1) e o receptor da insulina, são constituintes da membrana plasmática (STORLIEN et al., 1996; BORKMAN et al., 1993).

Hansen et al., (1998) verificaram em músculos de camundongos transgênicos, que a super-expressão do transportador GLUT 1 da glicose forneceu evidências de que a diminuição no transporte de glicose muscular induzida por dieta hiperlipídica não resultou da mudança na composição do sarcolema que interfere na função de transporte da glicose além disso, a *down-regulation* do receptor de insulina não representou papel primordial como causa da resistência a ação da insulina no músculo induzida pela ingestão de dieta rica em lipídeos. Para os autores ambos, o estímulo a contração e o aumento no GLUT 4 insulino-estimulado na superfície da célula estão reduzidos em músculos de ratos com dieta hiperlipídica, sugerindo uma diminuição de uma ou mais etapas envolvidas no processo de translocação do GLUT 4.

Pauli et al., (2009) mostraram que ratos sedentários alimentados com dieta rica em lipídios tiveram menor taxa de captação da glicose em comparação com os controles, por outro lado, os animais com dieta hiperlipídica, porém treinados e/ou exercitados, tiveram aumento na taxa de captação da glicose. Segundo os autores, a dieta hiperlipídica causa redução na expressão e na atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), responsável pela ativação de vias que geram aumento de ATP, como oxidação de AG e inibição de vias anabólicas que consomem ATP, como a síntese de AG, enquanto a ativação da AMPK pelo exercício físico melhora a sensibilidade a insulina, indicando que ratos obesos mantém preservada a funcionalidade da via AMPK.

Deste modo em nosso estudo, os ratos tratados com dieta de cafeteria e consumo hiperlipídico, não submetidos a exercício ou treinamento, provavelmente, reforçaram uma das teorias mais aceitas na atualidade, que considera que a habilidade sub-normal de órgãos-alvo à insulina em oxidar AG, seja um importante contribuinte da resistência à insulina induzida por exposição excessiva à gordura (THYFAULT et al., 2007 *apud* PAULI et al., 2009).

No perfil lipídico do grupo cafeteria encontramos valores de colesterol total 15% mais elevados, uma relação colesterol total/HDL-c 35% maior, níveis mais elevados (45%) de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e de triacilglicerídeos (99%) e em contraste, 15% menos lipoproteína de alta densidade (HDL-c) quando comparado ao grupo controle.

A dislipidemia é um dos fatores de risco de maior impacto na aterogênese, aumentando duas a três vezes o risco de insuficiência coronariana. De fato, estudos populacionais demonstraram importante relação entre os níveis sanguíneos de

colesterol e o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (VERSCHUREN; KROMHOUT, 1995). Entre esses, um estudo com delineamento longitudinal realizado durante 30 anos na população da cidade de Framingham (EUA) avaliou a influência de alguns fatores de risco sobre a incidência e a mortalidade em decorrência de doenças cardiovasculares, demonstrando associação entre disfunções cardiovasculares e valores elevados de colesterol plasmático, evidenciando que indivíduos com concentrações elevadas de colesterol sanguíneo no início do estudo apresentavam maior incidência e também mortalidade por doenças cardiovasculares ao longo do período de seguimento (ANDERSON et al., 1987).

Por outro lado, estudos clínicos demonstraram que terapias de redução do colesterol foram eficazes em reduzir o risco cardiovascular. O estudo HPSCG verificou uma redução de 24% nos eventos vasculares e nas operações de revascularização e 27% nos infartos não fatais e morte por doenças coronárias, em 20.536 indivíduos entre 40-80 anos de idade com alto risco cardiovascular após o tratamento com drogas para reduzir o colesterol (HPSCG, 2002). Outro importante estudo populacional também demonstrou uma redução no número de infartos do miocárdio não fatais e nas mortes por doenças cardiovasculares em 5804 sujeitos entre 70-82 anos de idade com alto risco cardiovascular após terapia de redução de colesterol (SHEPHERD et al., 2002).

6.4 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS

Quanto aos parâmetros hemodinâmicos avaliados, os grupos não apresentaram diferença estatística nos valores de pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca. Vale ressaltar, entretanto, que o grupo tratado apresentou valores

de PAS 6 mm Hg maiores do que o grupo controle. Esse achado deve ser considerado, pois estudos avaliando a relação entre a PAS e o risco cardiovascular, mostraram que apenas 2 mmHg de redução na pressão reduziram em 10% o risco para acidente vascular cerebral e 7% o risco para infarto do miocárdio dos indivíduos acompanhados (LEWINGTON et al, 2002; COLLINS et al., 1991).

Em contraste aos achados anteriores, a avaliação da ação do controle autonômico sobre o coração revelou uma redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no grupo tratado.

Estudos experimentais e clínicos mostram uma relação inversa entre a VFC e os riscos de doenças cardíacas (REIS et al., 1998). Além disso, a redução da VFC está associada ao aparecimento de cardiopatias (CERUTTI et al., 1994; MAINARDI; BIANCHI; CERUTTI, 1995; PARATI et al., 1997; GOLDBERGER et al., 2000; IWASAKI et al., 2003; FAZAN et al., 2005). A redução da variabilidade observada no grupo tratado com dieta de cafeteria pode indicar um aumento do risco cardiovascular associado ao modelo de obesidade estudado. A análise espectral aplicada às séries temporais de intervalos de pulso permitiu não só a avaliação da variabilidade como também, a caracterização do balanço simpato-vagal exercido pelo sistema nervoso autônomo sobre o coração.

Os resultados obtidos indicaram um aumento do componente LF (%) e redução do componente HF (%), complementares entre si. Tal alteração indica um favorecimento da ação simpática em relação à vagal, expressa por um aumento no balanço simpato-vagal, representado pelo índice LF/HF. O aumento do componente LF está relacionado a um aumento da modulação simpática cardíaca no grupo de obesidade experimental. De fato, alguns estudos já demonstraram aumento da ativação

simpática na obesidade (ALVAREZ et al., 2002; GRASSI et al., 1995; 1998; 2001; SCHERRER et al., 1994). Em concordância com nossos resultados, Grassi et al., (1995) também demonstraram um aumento da ativação simpática em obesos normotensos.

Dessa forma, a análise da VFC mostrou que apesar de não haver diferença nos valores de frequência cardíaca e pressão arterial, o grupo experimental tratado com a dieta de cafeteria já apresenta um prejuízo no controle autonômico sobre o coração com um predomínio da modulação simpática sobre a vagal. Tais alterações autonômicas detectadas previamente às alterações na frequência cardíaca e pressão arterial, provavelmente indicam um envolvimento do precoce do sistema nervoso simpático associado as alterações metabólicas.

O grupo tratado não apresentou diferenças significativas nos parâmetros provenientes da análise da variabilidade da pressão arterial, tendo valores de LF da VPA, ligados à modulação simpática vascular, estatisticamente similares ao grupo controle.

O fato de não haver alteração no âmbito vascular pode ser explicado pela dificuldade de indução de doença vascular e aterosclerose associadas a alterações no perfil lipídico através de dieta em roedores. Para Shefer et al., (1992) o uso de ratos como modelo animal tem estado em declínio pelas diferenças com humanos, incluindo resposta à dieta e sua resistência para o desenvolvimento da aterosclerose. De fato, neste estudo observaram-se modificações no perfil lipídico dos animais tratados sem alterações da modulação simpática vascular.

Com o intuito de verificar a relação existente entre os parâmetros morfométricos, metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos, foram testadas as correlações entre as variáveis alteradas.

As alterações encontradas no controle autonômico não estão correlacionadas aos níveis de Colesterol total, mas sim aos níveis de triacilglicerídeos.

O grupo cafeteria ingeriu grande quantidade (46,6%) de lipídios dietéticos, e em sua maior parte na forma de TG que, após digestão e absorção são transportados aos estoques do fígado e tecido adiposo. Os remanescentes dos quilomícrons, são transformados no fígado em lipoproteínas como VLDL que transporta triacilglicerídeo hepático para o tecido adiposo, e LDL, que leva colesterol para os tecidos periféricos (KIM et al., 2008).

No tecido adiposo visceral, embora a lipólise seja elevada, a lipogênese é intensa, provavelmente favorecida pela insulina e cortisol (BJÖRNTORP, 1995). O metabolismo dos triacilglicerídeos é 50 a 100% maior no tecido adiposo visceral que no subcutâneo, com liberação excessiva de ácidos graxos livres deste depósito para o fígado e, eventualmente, para os músculos, resultando em elevação do VLDL e maior depósito de triacilglicerídeos hepático e pancreático. Este aporte maciço de ácidos graxos não esterificados ao fígado parece ter ligação com a síndrome metabólica (DESPRÉS, 2005).

A obesidade visceral é, segundo Björntorp, (1992), o elo no desenvolvimento das doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, assim como para o aparecimento de fatores de risco metabólicos da resistência insulínica, hiperinsulinemia, lipídios séricos e a hipertensão. A remoção da gordura visceral previne a resistência insulínica e intolerância à glicose associada com a idade (GABRIELY et al., 2002).

Estudo em ratos obesos tratados com dieta hiperlipídica, demonstrou que na redução da acumulação da massa gorda visceral, os níveis lipídicos hepáticos e séricos diminuíram efetivamente, levando a melhora da resistência insulínica (KIM et al., 2008).

O acúmulo de gordura na região visceral abdominal é um fator marcante na síndrome metabólica (ECKEL et al., 1997) e a ação da insulina é acentuadamente diminuída em indivíduos com obesidade visceral (O'SHAUGHNESSY et al., 1995).

Apesar de bem documentado que a resistência insulínica *in vivo* é a anormalidade chave associada com o perfil aterogênico, pró-trombótico e inflamatório, denominado de síndrome metabólica, há crescente reconhecimento de que o aspecto mais prevalente da constelação de anormalidades metabólicas ligadas à resistência insulínica é a obesidade abdominal em pacientes, especialmente com excesso de tecido adiposo intra-abdominal ou visceral, sendo que a elevada concentração de triacilglicerídeos em jejum pode representar um bom e simples marcador clínico de excesso de gordura visceral/ectópica (DESPRÉS, et al., 2008). Dessa forma, a associação observada entre a modulação autonômica do coração em todas as variáveis analisadas (variabilidade total, aumento do % de LF e redução do % de HF da VFC, bem como o balanço simpato vagal) e a concentração de triacilglicerídeos, reforça essa idéia de que no modelo utilizado nesse estudo, essa alteração do perfil lipídico associada aos depósitos aumentados de tecidos adiposos branco foi, provavelmente, um dos determinantes das alterações autonômicas observadas. De fato, Alvarez e colaboradores (2002) mostraram um aumento da atividade simpática muscular em homens com obesidade visceral, concordando com a idéia de que a gordura visceral abdominal é o fator ligante entre a obesidade e ativação simpático neural, em humanos.

Existe também uma relação significativa entre o nível de HDL e a VFC, HF % e o índice simpato-vagal, mostrando uma ligação direta entre a modulação vagal e o colesterol HDL.

Para Bonaduce et al., (1994), pacientes coronariopatas com disfunção segmentar, que normalizam a contratilidade da parede previamente hisquêmica após angioplastia bem sucedida, apresentam aumento da VFC com valores próximos ao grupo normal.

Em resumo, o trabalho apresentado demonstrou que o modelo dietético utilizado induz alterações metabólicas semelhantes às observadas na obesidade humana, sem modificações nos valores de pressão e frequência cardíaca. Entretanto, o controle autonômico mostrou alterações importantes, como a redução da variabilidade da frequência cardíaca, considerado fator de risco cardiovascular. Além disso, houve uma modificação no balanço simpato-vagal em favor da modulação simpática sobre a vagal. Tal alteração foi diretamente relacionada ao nível de TG, fator constituinte da gordura visceral, predominante na obesidade, e considerado responsável pelo aumento da ativação simpática em humanos.

O trabalho apresentado teve como objetivo avaliar as anormalidades morfométricas, metabólicas e hemodinâmicas associadas às alterações no controle autonômico em animais tratados com dieta de cafeteria que desenvolveram obesidade visceral.

7 SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Os dados coletados e apresentados neste estudo demonstraram que a dieta de cafeteria (24 semanas) induziu obesidade visceral em ratos provocando alterações morfológicas, metabólicas e hemodinâmicas que se associaram significativamente às alterações do controle autonômico do coração.

O aumento dos depósitos de gordura evidenciado pelos maiores valores dos tecidos adiposo branco e marrom, bem como o maior peso absoluto do coração se associaram com um ganho de peso corporal maior nos animais tratados. Além disso, aumento da glicemia de jejum e redução da resposta de decaimento da glicose à administração de insulina, mostraram o aumento da resistência à ação periférica da insulina nesse grupo. Adicionalmente, observou-se o aumento dos TG bem como se caracterizou um estado de dislipidemia.

Embora não se tenha observado alterações significativas da pressão arterial entre os grupos, os valores de PAS foram maiores nos animais tratados, chamando a atenção para as já bem documentadas informações na literatura, de que poucos mmHg (até 2 mmHg) podem se associar a aumento do risco cardiovascular.

Esses dados em conjunto, permitem dizer que o modelo utilizado em muito se aproxima do quadro de síndrome metabólica.

Finalmente, a observação do aumento da modulação simpática sobre o coração, aumento da variabilidade total da frequência cardíaca e redução da modulação parassimpática, bem como a associação dessas variáveis com medidas metabólicas, permite identificar um papel relevante e precoce do Sistema Nervoso Autônomo na fisiopatologia da doença cardiovascular na obesidade visceral.

REFERENCIAS

AHA. Heart Disease and Stroke Statistics -2007 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**. v. 115, p. 1-101, 2007.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, p.1059-62, 2005.

ALVAREZ, G. E.; BESKE, S. D.; BALLARD, T. P.; DAVY, K. P. Sympathetic Neural Activation in Visceral Obesity. **Circulation**, v. 106, p. 2533-2536, 2002.

ANDERSON, K.M.; CASTELLI, W. P.; LEVY, D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. **JAMA**, v. 257, p. 2176 – 2180, 1987.

ANGELUCCI, E.; CARVALHO, C. R. L.; CARVALHO, P. R. N.; FIGUEIREDO, I. B.; MANTOVANI, D. M. B.; MORAES, R. M. **Manual técnico de análises de alimentos**. Campinas: Instituto de Tecnologia de Alimentos, 1987.

AOAC. **Official Methods of Analysis International**. 16 ed., Washington DC: Cunniff, 1995.

ARMITAGE, J.A.; KHAN, I.J.; TAYLOR, P.D.; NATHANIELSZ, P.W.; POSTON, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? **J Physiol**. v. 561, n. 2, p. 355-377, 2004.

AXEN, K. V.; DIKEAKOS, A.; SCLAFANI, A. High dietary fat promotes syndrome X in nonobese rats. **J Nutr.**, v. 133, p. 2244–2249, 2003.

BARKER, D.J. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. **Br Med Bull**. v. 53, p. 96-108, 1997.

BEDOUI, S.; VELKOSKA, E.; BOZINOVSKI, S.; JONES, J.E.; ANDERSON, G.P.; MORRIS, M.J. Unaltered TNF- α production by macrophages and monocytes in diet-induced obesity in the rat. **Journal of Inflammation**. v. 2, n. 2, 1-8, 2005.

BERNARDIS, L.L.; PATTERSON, B.D. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J.Endocr.**, v. 40, p. 527-528, 1968.

BEULENS, W. J. J.; BRUIJINE, L. M.; STOLK, R. P.; PETERS, P. H. M.; BOTS, M. L.; GROBBEE, D. E., *et al.* High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease amongo middle-aged women. **J Am Coll Cardiol.**, v. 50, p. 14-21, 2007.

BLIGH, E. G.; DYER, W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. **Can J Biochem Physiol.**, v. 37, p. 911-917, 1959.

BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes.** v. 46, n. 1, p. 3-10, 1997.

BONORA,E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, V., *et al.* Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 6, p. 374-8, 1989.

BJÖNTORP, P. Abdominal Fat Distribution and the Metabolic Syndrome. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 20, n. 8, p. 26-28, 1992.

BJÖNTORP, P. Liver triglycerides and metabolism. **In J Ob.**, v. 19, p. 839-840, 1995.

BONADUCE, D.; PETRETTA, M.; PISCIONE, F., *et al* - Influence of reversible segmental left ventricular dysfunction on heart period variability in patients with one-vessel coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol.** v. 24, p. 399-405, 1994.

BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. Estimates of *in vivo* insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 68, n. 2, p. 374-8, 1989.

BORKMAN, M.; STORLIEN, L. H.; PAN, D. A.; JENKINS, A. B.; CHISHOLM, D. J.; CAMPBELL, L. V. **N. Engl. J. Med.** v. 328, p. 238–244, 1993.

BRAND-MILLER, J. C.; BURANI, J.; FOSTER-POWELL, K.; HOLT, S. The new glucose revolution: complete guide to glycemic index values. New York: Marlowe & Company, 2003.

BRAY, G.A.. Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence and risks. Ann. N.Y. **Acad. Sci.**, v. 249, p. 14-28, 1987.

BRINKWORTH, G.D.; NOAKES, M.; BUCKLEY, J.D.; CLIFTON, P.M. Weight loss improves heart rate recovery in overweight and obese men. With features of metabolic syndrome. **Am Heart J**, v. 152, p. 693.e1-693.e6., 2006.

CABEZAS, M.C.; DE BRUIN, T. W. A.; DE VALK, H. W.; SHOULDERS, C. C.; JANSEN, H.;ERKELENS, D.W. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance . **J. Clin. Invest**, v. 92, p. 160-168, Jul. 1993.

CARROLL, J. F.; HUNAG, M.; HESTER, R. L.; COCKRELL, K.; MIZELLE, H. L. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. **Hypertension**, v. 26, p. 465-70, 1995.

CARVALHO G.Q; ALAFENAS R.C.G. Índice glicêmico: uma abordagem crítica acerca de sua utilização na prevenção e no tratamento de fatores de risco cardiovasculares – **Revista de Nutrição**, Campinas, 21(5):577-587, set./out., 2008.

CASALI, A.G.; CASALI, K.R. The SiSyPhus Project: BioMedical Data Analysis Package. Version 1.01b. University of Milan, 2007.

CERUTTI, C.; BARRES, C.; PAULTRE, C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities rats: assesment by spectral analysis. **Am J Physiol**. v. 266, n. 5, p. H1993-2000, 1994.

CESARETTI, M.L.R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos Experimentais de Resistência à Insulina e Obesidade: Lições Aprendidas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.50, n. 2, p. 190-197, 2006.

COATMELLEC-TAGLIONI, G.; DAUSSE, J.P.; RIBIÉRE C.; GIUDICELLI, Y..
Hypertension in cafeteria-fed rats: alterations in renal α_2 -adrenoceptor subtypes. **Am j Hypertens.** v. 13, p. 529-534, 2000.

COLLINS, M.A.; CURETON, K.J.; HILL, D.W.; RAY, C.A. Relationship of heart rate to oxygen uptake during weight lifting exercise. **Med Sci Sports.** v. 23, p. 636-640, 1991.

COSTA, C. A. S., *et al* . Tomografia computadorizada na avaliação da distribuição do tecido adiposo abdominal de ratos alimentados com rações hiperlipídicas após desnutrição neonatal. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 40, n. 5, Oct. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000500011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 23 Julho 2009.

CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA, M.I.Y.; PROCOPIO, J. **Entendendo as gorduras: os ácidos graxos.** São Paulo: Manole, 2002.

DALTON, M.; CAMERON, A. J.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. E.; JOLLEY, D.; DUNSTAN, D. W.; WELBORN, T. A. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. **J. Intern. Med.** v. 254, p. 555–563, 2003.

DANDONA, p.; ALJADA, A.; CHAUDHURI, A.; MOHANTY, P.; GARG, R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation.** v. 111, p. 1448-1454, 2005.

DARIMONT, C.; TURINI, M.; EPITAUX, M.; ZBINDEN, I.; RICHELLE, M.; MONTELL, E.; FERRER-MARTINEZ, A.; MACÉ, K. β_3 -adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. **Nutrition & Metabolism.** v. 1, n. 4, p. 1-9, 2004.

DAVDA, R.K.; STEPNIAKOWSKI, K.T.; LU, G.; ULLIAN, M.E.; GOODFRIEND, T.L.; EGAN, B.M. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. **Hypertension.** v. 26, p. 764-770, 1995.

DE ANGELIS, K.; SANTOS, M.S.B.; IRIGOYEN, M.C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul** - Ano XIII, n. 03, Set/Out/Nov/Dez, 2004.

DEANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C.; MORRIS, M. Diabetes and cardiovascular autonomic dysfunction: application of animal models. **Auton Neuroscien**, v. 145, p. 3-10, 2009.

DEFRONZO, R.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v.14, p.173-194, 1991.

DE SCHEPPER, J.; ZHOU, X.; DE BOCK, S.; SMITZ, J.; LOUIS, O.; HOOGHE-PETERS, E.; VANDENPLAS, Y. Study of serum leptin in cafeteria-diet-overfed rats influence of diet, insulin and corticosterone. **Horm Res.** v. 50, p. 271-275, 1998.

DESPRÉS, J. P. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis**, v.10, p. 497-51, 1990.

DESPRÉS, J.P. Our Passive Lifestyle, Our Toxic Diet, and the Atherogenic/Diabetogenic Metabolic Syndrome. **Circulation**, v. 112, p. 453-455, 2005.

DESPRÉS, J.P.; LEMIEUX, I.; BERGERON, J.; PIBAROT, P.; MATHIEU, P.; LAROSE, E.; RODÉS-CABAU, J.; BERTRAND, O.F.; POIRIER, P. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 28, p. 1039-1049, 2008.

Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington. **The national academies press**, 2001. Disponível em: <portalweb02.saude.gov.br/saude/ 17098>. Acessado em 20/04/2009.

DUARTE, A. C. G. O., *et al.*. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 19, n. 3, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000300005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 02 ago. 2009.

ECKEL, R. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. **Circulation**, v. 96, p. 3248-3250, 1997.

EGAN, B.; PANIS, R.; HINDERLITER, A.,; SCHORK, N.; JULIUS, S. Mechanism of increased α -adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension.

J Clin Invest. v. 80, p. 812– 817, 1987.

EGAN, B.M.; HENNES, M.M.I.; STEPNIAKOWSKI, K.T.; O'SHAUGHNESSY, I.M.; KISSEBAH, A.H.; GOODFRIEND, T.L. Obesity hypertension is related more insulin's fatty acid than glucose action. **Hypertension.** v. 27, p. 723–728, 1996.

EGUCHI, R.; CHEIK, N.C.; OYAMA, L.M.; NASCIMENTO, C.M.O.; MELLO, M.C.; TUFIK, S.; DÂMASO, A. Concentração circulante da leptina e grelina em ratos com obesidade induzida por dieta. Effects of the chronic exercise on the circulating concentration of leptin and ghrelin in rats with diet-induced obesity. **Rev Bras Med Esporte.** v.14, n. 3, p. 182-187, Mai/Jun. 2008.

ESMAILZADEH, A.; AZADBAKHT, L. Major dietary patterns in relation to general obesity and central adiposity among iranian women. **J Nutr.** v. 138, p. 358–363, 2008.

ESTEVE, M.; RAFECAS, I.; FERNÁNDES-LÓES, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M.. Dietary amino acid balances in Young rats fed a cafeteria diet. **Biochem Mol Biol Int.** v. 29, n. 6, p. 1069-1081, 1993.

FAO/WHO. FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION (FAO). Carbohydrates in human nutrition. Food and Nutrition Paper 66. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, 1997. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/W8079E/W8079E00.htm>. Acesso em 30/04/2009.

FARAH, V.; ANGELIS, K.L.D.; JOAQUIM, L.F.; CANDIDO, G. O.; BERNARDES, N.; FAZAN JÚNIOR, R.; SCHAAN, B. D.; IRIGOYEN, M. C. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic rats. **Clinics** (São Paulo), v. 62, p. 477-482, 2007.

FAZAN JÚNIOR, R.; SALGADO, H. C. Estudo da variabilidade de parâmetros cardiovasculares como ferramenta para avaliação da modulação simpática cardiovascular. **Rev Bras Hipert**, v. 12, p. 242-244, 2005.

FERRANNINI, E.; BARRETT, E.J.; BEVILACQUA, S.; DEFRONZO, R.A. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. **J Clin Invest.** v. 72, p. 1737-1747, Nov.1983.

FLATT, J.P.. Importance of nutrient balance in body weight regulation. **Diabetes/Metab. Rev.** v. 4, p. 571-581, 1988.

FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA.** v. 287, p. 356-359, 2002.

FORD, E.S. C-reactive Protein Concentration and Cardiovascular Disease Risk Factors in Children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. **Circulation.** v. 108, p. 1053-8, 2003.

FOSTER-POWELL, K.; HOLT, S. H. A.; BRAND-MILLER, J. C. International table of glycemic index and glycemic load values. **Am J Clin Nutr.**, v. 76, n.1, p. 5-56, 2002.

FRAYAN, K. N.; WILLIAMS, C. M.; ARNER, P. Are increased plasma nonesterified fatty acid concentration a risk marker for coronary heart disease and other chronic disease? **Clinical Science**, v. 90, p. 243-53, 1996.

FROST, G. S.; KEOGH, B. E.; SMITH, D.; LEEDS, A. R.; DORNHORST, A. Reduced adipocyte insulin sensitivity in Caucasian and Asian subjects with coronary heart disease. **Diabetes Medical**, v. 15, p. 1003-9, 1998.

GABRIELY, I.; MA, X.H.; YANG, X. M.; ATZMON, G.; RAJALA, M. W.; BERG, A. H.; SCHERER, P.; ROSSETTI, L.; BARZILAI, N. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? **Diabetes**, v. 5, p. 2951–2958, out. 2002.

GAO, Y.Y.; LOVEJOY; SPART, A.N.; GRAY, G.A.; KEYS, L.K., PARTINGTON, C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. **Obesity Res.** v. 4, p. 55-63, 1996.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GOLDBERGER, A.; AMARAL, L.; GLASS, L.; *et al.* PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. **Circulation.** v. 101, p. E215-20, 2000.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CATTANEO, B., *et al.* Sympathetic activation in obese normotensive subjects. **Hypertension**, v. 25, p. 560–563, 1995.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; COLOMBO, M., *et al.* Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. **Circulation**, v. 97, p. 2037–2042, 1998.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; DELL'ORO R., *et al.* Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity. **Hypertension**, v. 38, p. 1316–1320, 2001.

GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS. Washington, D.C., NRC ed. National Academy Press, 1996.

GUIMARÃES, I.C.B.; GUIMARÃES, A.C. Síndrome metabólica na infância e adolescência. Um fator maior de risco cardiovascular. **Ver Baiana SP**, v. 30, n. 2, p. 349-362, jul/dez. 2006.

GRANGER, D. L.; ANSTEY, N. M.; MILLER, W.C.; WEINBERG, J. B. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. **Methods in Enzymology**, v. 301, p. 49-61, 1999.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CATTANEO, B. M.; BOLLA, G. B.; LANFRANCHI, A.; COLOMBO, M., *et al.* Sympathetic activation in obese normotensive subjects (part 1). **Hypertension**, v. 25, p. 560-3, 1995.

HAFFNER, S.M.; FONG, D.; HAZUDA, H.D.; PUGH, J.A. and PATTERSON, J.K. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk in non-diabetics. **Metabolism**. v. 37, p. 338-345, 1986.

HALL, J.E.. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. **Hypertension**. v. 23, p. 381-394, 1994.

HANSEN, P.A.; HAN, D.H.; MARSHALLI, B.A.; NOLTE, L.A.; CHEN, M.M.;

MUECKLER, M.; HOLLOSZY, J.O. A high fat diet impairs stimulation of glucose transport in muscle. Functional evaluation of potential mechanisms. **J Biol Chem.** v. 273, n. 40, p. 26157-26163, 1998.

HAUSMAN, D.B.; DIGIROLAMO, M.; BARTNESS, T.J.; HAUSMAN, G.J. and MARTIN, R.J.. The Biology of white adipocyte proliferation. **Obesity reviews**, v. 2, p. 239-254, 2001.

HAVEL PJ. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. **Am J Clin Nutr.** v. 70, p. 305-6, 1999.

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP (HPSG). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet.** v. 360, n. 9326, p. 7–22, 2002.

HILL, J.O.; PETERS, J.C.. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science**, v. 280, p. 1371-1374, 1998.

IMAI, K.; SATO, H.; HORI, M., *et al.* Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.**, v. 24, p. 1529-935, 1994.

IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELES, K.; FIORINO, P.; KRIEGER, E.M. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos circulatórios. **Revs. Bras. Hipert.** v.12, n.4, p. 229-234, 2005.

ISOMAA, B.; ALMGREN, P.; TUOMI, T.; FORSEN, B.; LAHTI, K.; NISSEN, M.; TASKINEN, M.R.; GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care.** v. 24, p. 683-689, 2001.

IWASAKI, K.; ZHANG, R.; ZUCKERMAN, J.H.; LEVINE, B.D. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? **J Appl Physiol.** v. 95, n. 4, p. 1575-83, 2003.

JAMERSON, K.A.; JULIUS, S.; GUDBRANDSSON, T.; ANDERSSON, O.; BRANT, D.O. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. **Hypertension.** V. 21, p. 618-23, 1993.

JENKINS, D.J.; WOLEVER, T. M.; TAYLOR, R. H.; BARKER, H. M.; FIELDEN, H.; BALDWIN, J. M., *et al.* Glycaemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. **Am J Clin Nutr.**, v. 34, p. 362-6, 1981.

JENKINS, D. J. A., *et al.* Glycemic index: overview of implications in health and disease. **Am J Clin Nutr.** v. 76, p. 266S-73S, 2002.

JENKINS, J. A.; JENKINS, A.L.; WOLEVER, T. M. S.; VUKSAN, V.; RAO, A.V.; THOMPSON, L. U.; JOSSE, R. G. Low glycaemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. **Am J Clin Nutr.**, v. 59(suppl), p. 706S-9S, 1994.

JENSEN, M.D.; HAYMOND, M. W.; RIZZA, R. A.; CRYER, P. E.; MILES, J. M. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. **J. Clin. Invest.** v. 83, p. 1168-1173, Apr. 1989.

JULIUS, S.. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. **Hypertension**, v. 21, n. 6, p. 886-893, 1993.

KAHN, S.E.; PRIGEON, R.L.; SCHWARTZ, R.S.; FUJIMOTO, W.Y.; KNOPP, R.H.; BRUNZELL, J.D.; PORTE, D. JR. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet b-cell function as explanations for metabolic diversity. **J. Nutr.** v. 131, p. 354S-360S, 2001.

KIM, Y. J.; KIM, K. Y.; KIM, M. S.; LEE, J. H.; LEE, K. P.; PARK, T. A mixture of the aqueous extract of *Garcinia cambogia*, soy peptide and L-carnitine reduces the accumulation of visceral fat mass in rats rendered obese by a high fat diet. **Genes Nutr.**, v. 2, p. 353-358, 2008.

KISSEBAH, A. H.; KRAKOWER, G. R. Regional adiposity and morbidity. **Physiol Rev.**, v. 74, p. 761-811, 1994.

LAU, C.; FAERCH, K.; GLUMER, C.; TETENS, I.; PEDERSEN, O.; CARSTENSEN, B., *et al.* Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1397-403, 2005.

LEE, M.O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **Am.J. Physiol.**, v. 89, p. 24-31, 1928.

LEES, R. **Manual de análises de alimentos**. Zaragoza: Acribia.1979.

LERARIO, D.D.G.; GIMENOB, S.G.; FRANCOB, L.J.; IUNESB, M.; FERREIRA, S.R.G. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 4-11, 2002.

LEWINGTON, S., CLARKE, R., QIZILBASH, N., PETO, R.; COLLINS, R. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. **Lancet**. v. 360, p. 1903-1913, 2002.

LEYTON, J.; DRURY, P.J.; CRAWFORD, M.A. Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. **Br J Nutr**, v. 57, p. 383-393, 1987.

LIND, L.; LITHELL, H.; POLLARE, T. Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors? **J Hypertens**. v.11, suppl 4, p. S11-S16, 1993.

LIU, S.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; HU, F. B.; FRANZ, M.; SAMPSON, L., *et al.* A prospective study of dietary glycemic load carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. **Am J Clin Nutr.**, v. 71, p. 1455-61, 2000.

LLADÓ, I.; PROENZA, A.M.; SERRA, F.; PALOU, A.; PONS, A.. Dietary-induced permanent changes in brown and white adipose tissue composition in rats. **International Journal of Obesity**. v. 15, p. 415-419, 1991.

LLADÓ, I.; PICÓ, C.; PALOU, A.; PONS, A. Protein and amino acid intake in cafeteria fed obese rats. **Physiology & behavior**. v. 58, n. 3, p. 513-9, 1995.

LLADÓ, I.; PONS, A.; PALOU, A. Changes in fatty acid composition in rat adipose tissue induced by dietary obesity. **Biochem Mol Biol Int**. v. 40, n. 2, p. 295-303, 1996.

LOPES, H. F.; EGAN, B. M. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 87, n. 4, out. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-

782X2006001700022&lng=pt&nrm=iso>. acesso em 21 abr. 2009. doi: 10.1590/S0066-782X2006001700022.

MAINARDI, L.T.; BIANCHI, A.M.; CERUTTI, S. **Digital Biomedical Signal Acquisition and Processing**. In: Bronzino, J.D. (editor). *The Biomedical Engineering Handbook*. Boca Raton: CRC Press, p. 840-846, 1995.

MALLIANI, A.; PAGAN, A.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. v. 84, p. 482-492, 1991.

MALLIANI, A.; MONTANO, N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. **Hypertension**. v. 39, p. 63–68, 2002.

MANCIA, G.; FRATTOLA, A.; GROPELLI, A.; OMBONI, S.; PARATI, G.; ULIAN, L.; VILLANI, A. Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension. **J Hypertens Suppl**. v. 12, n. 8, p. S35-41, 1994.

MATAMALA, J.C.; GIANOTTI, M.; PERICA, J.; QUEVEDO, S.S.; ROCA, P.; PALOU, A.; GARCIA-PALMER, F.J. Changes induced by fasting and dietetic obesity in thermogenic parameters of rat brown adipose tissue mitochondrial subpopulations. **Biochem. J**. v. 319, p. 529-534, 1996.

MODAN, M.; HALKIN, H.; ALMOG, S., *et al.* Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. **J Clin Invest**., v. 75, p. 809-817, 1985.

MONTANO, N.; RUSCONE, T. G.; PORTA, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**. v. 90, n. 4, p. 1826-31, 1994.

MONTANO, N.; COGLIATI, C.; COSTANTINO, G. Heart rate variability explored in the frequency domain. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 33, n. 2, p. 71-80, 2008.

MORAES, R.S.; FERLIN, E.L.; POLANCZYK, C.A.; ROHDE, L.E.; ZASLAVSKI, L.; GROSS, J.L.; Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. **Auton Neurosci Basic**. v. 83, p. 90-99, 2000.

NADERALI, E. K.; PICKAVANCE, L. C.; WILDING, J. P.; WILLIAMS, G. Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight. **Clin Sci**, London, v. 100, p. 635-41, 2001.

OMS. World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO, 2002.

OMS. Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global. Relatório de Consultoria da OMS, Genebra, 1998.

O'SHAUGHNESSY, I. M.; MYERS, T. J.; STEPNIAKOWSKI, K.; NAZZARO, P.; KELLY, T. M.; HOFFMANN, R. G.; EGAN, B. M.; KISSEBAH, A. H. Glucose metabolism in abdominally obese hypertensive and normotensive subjects. **Hypertension**, v. 26, p.186-192, 1995.

PALOU, A.; PICÓ, C.; PONS, A. Effect of diet-induced obesity on kinetic parameters of amino acid uptake by rat erythrocytes. **Biochem Int.** v. 28, n. 3, p. 509-517, 1992.

PAN, D.A.; HULBERT, A.J.; STORLIEN, L.H. Dietary fats, membrane phospholipids and obesity. **J Nutr**, v. 124, n. 9, p. 1555-1565, 1994.

PARATI, G.; DI RIENZO, M.; BONSIGNORE, M.R.; INSALACO, G.; MARRONE, O.; CASTIGLIONI, P.; ET AL. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. **J Hypertension**. v. 15, p. 1621-6, 1997.

PAULI, J.R.; ROPELLE, E.R.; CINTRA, D.E.; SOUZA, C.T. Efeitos do exercício físico na expressão e atividade da AMPK α em ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura. **Rev Bras Med Esporte**. v.15, n. 2, 2009.

PEARSON, D. **Técnicas de laboratório para el analisis de alimentos**. Zaragoza: Acribia. 1976.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; LANCHETA, A.H.. Obesity: dietary intake, sedentarism and insulin resistance. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 47, n. 2, 2003.

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**. v. 31, p. 415-20, 1988.

PUIGSERVER, P.; LLADO, I.; PALOU, A.; GIANOTTI, M. Evidence for masking of brown adipose tissue mitochondrial GDP-binding sites in response to fasting in rats made obese by dietary manipulation. **Biochem. J.** v. 279, p. 575-57, 1991.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol.**, v. 84, p. 1-14, 2002.

QUILLOT, D.; FLUCKIGER, L.; ZANNAD, F.; DROUIN, P.; ZIEGLER, O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulinresistance. **Clin Autonomic Res.** v. 11, p. 79-86, 2001.

REAVEN, G.M.. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**. v. 37, p.1595-1607, 1988.

REAVEN, G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. **Am Heart J.** v. 121, p.1284-1288, 1991.

REAVEN, G.M.. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. **Physiol Ver.** v. 75, p. 473-486, 1995.

REIS, A.F.; BASTOS, B.G.; MESQUITA, E.T.; FILHO, L.J.M.R. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estímulo colinérgico após infarto agudo do miocárdio. **Arq Bras Cardiol.** v. 70, n. 3, p. 193-199, 1998.

RIBEIRO, P.; MORAIS, T.B.; COLUGNATI, F.A.B.; SIGULEM, D.M.. Tabela de composição química de alimentos: análise comparativa com resultados laboratoriais. **Revista de Saúde Pública.** v. 37, n. 2, p. 216-225, 2003.

RICCARDI, G.; GIACCO, R.; RIVELLESE, A.A.. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. **Clin Nutr.**, v. 23, n. 4, p. 447-56, Aug. 2004.

RIDER, O.J.; FRANCIS, J.M.; ALI, M.K.; BYRNE, J.; CLARKE, K.; NEUBAUER, S.; PETERSEN, S.E. Determinants of left ventricular mass in obesity; a cardiovascular magnetic resonance study. **J Cardiovasc Magn Reson**, v. 24, n.11, p. 1-9, abr. 2009.

ROCCHINI, A. P.; KEY, J.; BONDIE, D., *et al.* The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *V.* 32, p. 580-585, 1989.

ROCCHINI, A. P.; MAO, H. Z.; BABU, K.; MARKER, P.; ROCCHINI, A. J. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. **Hypertension**, v. 33 [part 2], p. 548-53, 1999.

ROMIEU, I.; WILLETT, W.C.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; SAMPSON, L.; ROSNER, B.; HENNEKENS, C.H.; SPEIZER, F.E. Energy intake and other determinants of relative weight. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 47, n. 3, p. 406-12, 1988.

ROOIJ, S.R.; PAINTER, R.C.; HOLLEMAN, F.; BOSSUYT, P.M.M.; ROSEBOOM, T.J. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. **Am J Clin Nutr.** v. 86, p. 1219 –24, 2007.

ROPELLE, E.R.; PAULI, J.R.; PRADA, P.O.; DE SOUZA, C.T.; PICARDI, P.K.; FARIA, M.C., *et al.* Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. **J Physiol.** v. 577, p. 997-1007, 2006.

ROTHWELL, N.J.; STOCK, M.J. Regulation of energy balance. **Ann Rev Nutr.** v. 1, p. 235-56, 1981.

ROTHWELL, N.J. Central regulation of thermogenesis. **Crit Rev Neurobiol.** v. 8, p. 1-10, 1994.

SANTOS, Maria Gisele dos *et al.* Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 90, n. 4, Apr. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000400012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 Apr. 2009.

SAMPAIO, H. A. C., *et al.* Índice glicêmico e carga glicêmica de dietas consumidas por indivíduos obesos. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 6, dez. 2007. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732007000600004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 ago. 2009.

SBC-Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**. V. 84, n. 1, p. 1-28, 2005.

SCHERRER, U., RANDIN, D.; TAPPY, L., *et al.* Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. **Circulation**, v. 89, p. 2634–2640, 1994.

SCLAFANI, A.; SPRINGER, D.; Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. **Physiol Behav**. v. 17, n. 3, p. 461-471, 1976.

SEGUÉS, T.; SALVADÓ, J.; AROLA, L.; ALEMANY, M. Long-term effects of cafeteria diet feeding on young wistar rats. **Biochem Mol Biol Int**. v. 33, n.2, p. 321-329, Mai. 1994.

SERRA, F.; GIANOTTI, M.; PONS, A.; PALOU, A.. Brown and White adipose tissue adaptive enzymatic changes on amino acid metabolism in persistent dietary-obese rats. **Biochem Mol Biol Int**. v. 32, n. 6, p. 1173-1178, 1994.

SHEARD, N. F.; CLARK, N. G.; BRAND-MILLER, J. C.; FRANZ, M. J.; PI-SUNYER, F. X.; MAYER-DAVIS, E., *et al.* Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2266-71, 2004.

SHEEHAN, M.T.; JENSEN, M.D. Metabolic complications of obesity. Pathophysiologic considerations. **Med Clin North Am**. v. 84, n. 2, p. 363-385, 2000.

SHEFER, S. L.; NGUYEN, B.; SALEN, G.; NESS, C.; CHOWDHARY, I. R.; LERNER, S.; BATA, A. K.; TINT, G. S. Differing effects of cholesterol and taurocholate on steady state hepatic HMG-CoA reductase and cholesterol 7 α -hydroxylase activities and mRNA levels in the rat. **J. Lipid Res.**, v. 33, p. 1193-1200, 1992.

SHEPHERD, J.; BLAUW, G.J.; MURPHY, M.B. ET AL. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. **Lancet**. V. 360, p. 1623–1630, 2002.

SKÚLADÓTTIR, G. V.; SHI-HUA, D.; BRODIE, A. E.; REED, D. J.; WANDER, R. C. Effects of dietary oils and methyl ethyl ketone peroxide on *in vivo* lipid peroxidation and antioxidants in rat heart and liver. *Lipids*, v. 29, n. 5, p.351-357, 1994.

STAMLER, J.; STAMLER, R.; NEATON, J.D.; et al. Middle-Aged Men and Women Findings for 5 Large Cohorts of Young Adult and Noncardiovascular Mortality and Life Expectancy: Low Risk-Factor Profile and Long-term Cardiovascular. **JAMA**. v. 282, n. 21, p. 2012-2018, 1999.

STAUSS, H.M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. v. 34, n. 4, p. 362-8, Apr. 2007.

STEINBERGER, J.; DANIELS, S.R.; ECKEL, R.H.; HAYMAN, L.; LUSTIG, R.H.; MCCRINDLE, B.; MIETUS-SNYDER, M.L. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Circulation**. v.119, p. 628-647, 2009.

STEPHENS, N. S. Does the Lee obesity index measure general obesity? **Physiology & Behavior**, v. 25, n. 2, p. 313-5, 1980.

STEPNIAKOWSKI, K.T.; GOODFRIEND, T.L.; EGAN, B.M. Fatty acids enhance vascular α -adrenergic sensitivity. **Hypertension**. v. 25, p. 774 –778, 1995.

STERN, M.; HAFFNER, S. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis**, v. 6, p.123-9, 1986.

STORLIEN, L. H.; JENKINS, A. B.; CHISHOLM, D. J.; PASCOE, W. S.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E. W. **Diabetes**. v. 40, p. 280–289, 1991.

STORLIEN, L. H.; BAUR, L. A.; KRIKETOS, A. D.; PAN, D. A.; COONEY, G. J.; JENKINS, A. B.; CALVERT, G. D.; CAMPBELL, L. V. Dietary fats and insulin action. **Diabetologia**. v. 39, n. 6, p. 621-31, 1996.

STORLIEN L.H.; HIGGINS, J.A.; THOMAS, T.C.; BROWN, M.A.; WANG, H.Q.; HUANG, X.F.. Diet composition and insulin action in animal models. **British Journal of Nutrition**, v. 83: Suppl. 1, p. S85-S90, 2000.

SVENSSON, A.M.; HELLERSTRÖM, C.; JANSSON, L.. Diet-induced obesity and pancreatic islet blood flow in the rat: a preferential increase in islet blood perfusion persists after withdrawal of the diet and normalization of body weight. **J. Endocrinol.** v. 151, p. 507-511, 1996.

TSUJI, H.; LARSON, M. G.; VENDITTI, F. J., *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. **Circulation**, v. 94, p. 2850-5, 1996.

VERSCHUREN, W. M.M.; KROMHOUT, D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: Do men and women differ? **BMJ**, v. 311, p.779-783, 1995.

WAYNFORTH, H.B.; FLECKNELL, P. A. **Experimental and Surgical Technique in the Rat**. 2nd. ed. London: Academic Press. p. 276-278, 1992.
WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic: **Report of a WHO Consultation on Obesity**, Geneva, 3 – 5 June 1997. World Health Organization, 1998.

WILLETT, W. C.; MANSON, J.; LIU, S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. **Am J Clin Nutr.**, v. 76, p. 274-80, 2002.

WILSON, P.W.F.; D'AGOSTINO, R.B.; PARISE, H.; SULLIVAN, L.; MEIGS, J.B. Diabetes Mellitus Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2. **Circulation**. v. 112, p. 3066-3072, 2005.

WILSON, C. R.; TRAN, M. K.; SALAZAR, K. L.; YOUNG, M. E.; TAEGTMEYER, H. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of wistar rats. **Biochim. J.**, v. 406, p. 457-467, 2007.

YAO, M.; ROBERTS, S. B.; MA, G.; PAN, H.; MCCRORY, M. A. Field methods for body composition assessment are valid in healthy Chinese adults. **J Nutr.**, v. 132, n. 2, p. 310-7, 2002.

ZANELA, M.T.; RIBEIRO, A.B. Diretrizes sobre obesidade. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n. 1, p. 4, 2002.