

**PRISCILA DA SILVA GUIMARÃES**

**Efeitos cardiovasculares e metabólicos produzidos  
pelo aumento crônico dos níveis cerebrais de  
angiotensina-(1-7) em modelos experimentais de  
estudo da síndrome metabólica**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte**

**2013**

**PRISCILA DA SILVA GUIMARÃES**

**Efeitos cardiovasculares e metabólicos produzidos  
pelo aumento crônico dos níveis cerebrais de  
angiotensina-(1-7) em modelos experimentais de  
estudo da síndrome metabólica**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do Título de Doutor em Ciências Biológicas, área de concentração: Fisiologia.

Orientadora: Profa Maria José Campganole-Santos

Co-orientadora: Dra. Ann M. Schreihofner

**Belo Horizonte**  
**Instituto de Ciências Biológicas - UFMG**  
**2013**

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Hipertensão do Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Federal de Minas Gerais com auxílio financeiro de CAPES, CNPq/FAPEMIG (INCT-NANO-Biofar e PRONEX), CNPq (Universal) e no Laboratório da Dra. Ann M. Schreihofner no Departamento de Fisiologia do Georgia Health Sciences University em Augusta, GA – USA (2009 – 2010) sob auxílio financeiro do National Institute of Health (NIHHL086759 para AMS) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES-PDSE 1203-09-6 para PSG)

Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,  
Mas não esqueço de que minha vida  
É a maior empresa do mundo...  
E que posso evitar que ela vá à falência.  
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver  
Apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.  
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e  
Se tornar um autor da própria história...  
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar  
Um oásis no recôndito da sua alma...  
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.  
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.  
É saber falar de si mesmo.  
É ter coragem para ouvir um "Não"!!!  
É ter segurança para receber uma crítica,  
Mesmo que injusta...  
  
Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...

(Fernando Pessoa)

*Aos meus amados pais,  
à minha nova família que se forma  
e ao meu futuro profissional.*

# Agradecimentos

A Deus, pela virtude da vida e por todos os ensinamentos.

À população brasileira, aos órgãos de fomento à pesquisa e a este Programa de Pós-Graduação por creditar a realização deste estudo.

À querida Prof<sup>a</sup> Maria Jose Campagnole-Santos, por ser uma grande orientadora, amiga e exemplo de dedicação e compromisso com a ciência e formação de profissionais no Brasil.

À Dra. Ann Schreihofner, pela oportunidade do estágio no exterior, pela agradável orientação e pela amizade.

Aos professores Robson Santos, Marco Antônio Fontes e Andrea Haibara pelas agradáveis discussões científicas no decorrer destes anos.

Aos meus amados pais, Jorge Luis e Vera Lucia Guimarães, e irmã, Veruska Guimarães, por serem muito presentes na minha vida, pelo amor e incentivo de sempre.

Ao meu amado Fabrício F. Carvalho, pelo incentivo, amor, companheirismo e compreensão em todos os momentos.

Ao meu sobrinho amado, Kauã Guimarães que, com sua simplicidade de criança, tornou diferentes momentos de preocupação em boas risadas.

À querida Mariana Oliveira, Janaína Felix e Ana Paula Nadu pelas agradáveis discussões científicas e apoio na realização de diferentes etapas deste estudo.

À Marilene Oliveira e José Roberto da Silva pelo apoio técnico na realização de diferentes etapas deste estudo.

Aos meus queridos amigos, pelas agradáveis conversas e incentivo de sempre.

## RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco, tais como aumento da pressão arterial, resistência à insulina e obesidade abdominal, que aumentam a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, renais e de diabetes tipo 2. Alterações no sistema renina angiotensina (SRA) a favor das ações da angiotensina (Ang) II/ receptor  $AT_1$ , e o desbalanço na atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) a favor da maior atividade simpática participam do desenvolvimento e agravamento de diferentes alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à SM. O outro eixo do SRA, representado pelas ações da Ang-(1-7)/ receptor Mas é amplamente conhecido por seus efeitos opostos à Ang II/ receptor  $AT_1$  em diferentes condições patológicas. O aumento dos níveis periféricos de Ang-(1-7) atenua o prognóstico de distúrbios cardiovasculares e metabólicos em modelos experimentais de estudo da SM. No sistema nervoso central (SNC), a Ang-(1-7) modula o SNA, facilita a bradicardia barorreflexa (BRS), e reduz a pressão arterial média (PAM) em animais hipertensos. Neste estudo, avaliamos os efeitos produzidos pela infusão intracerebroventricular (ICV) crônica de Ang-(1-7) (200 ng/ h; -A7) ou salina 0,9% estéril (grupos controle) (minibombas osmóticas Alzet – modelo 2004) sobre parâmetros cardiovasculares e metabólicos em modelos experimentais de estudo da SM: ratos Zucker magros (LZR) e obesos (OZR) adultos (15 – 16 semanas; modelo genético) e ratos Sprague-Dawley (6 – 7 semanas; SD) com suplementação alimentar de solução de frutose 10% por 10 semanas (modelo de suplementação alimentar - grupo Frutose). Comparados aos grupos controle, a infusão ICV crônica de Ang-(1-7) (21 dias) melhorou a BRS em ratos LZR e OZR, normalizou a PAM em ratos OZR, sem promover alterações no perfil metabólico de ratos LZR ou OZR. Tais efeitos foram acompanhados por uma redução na expressão de *mRNA* para a enzima nNOS na região dorsomedial do bulbo tanto de ratos LZR-A7 quanto OZR-A7. Em ratos SD com suplementação alimentar de solução de frutose 10%, a infusão ICV de Ang-(1-7) - da 6ª à 10ª semana de dieta (28 dias, grupo Frut+A7) – normalizou a PAM, o BRS, reduziu o tônus simpático cardíaco, bem como aumentou os

níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL), normalizou o peso do tecido hepático, a glicemia, a insulinemia, a tolerância à glicose e os conteúdos hepático e muscular de glicogênio, sem alterar o ganho de peso, o aumento do peso do tecido adiposo retroperitoneal e a hiperleptinemia. Ratos Frut+A7 apresentaram ainda aumento na expressão de *mRNA* para o receptor Mas e redução na expressão de *mRNA* para a subunidade NR1 do receptor NMDA na região hipotalâmica, bem como redução na expressão de *mRNA* para a enzima nNOS na região dorsomedial do bulbo comparados aos ratos Frutose e controle. Estes resultados mostram que o aumento crônico dos níveis cerebrais de Ang-(1-7) melhora tanto alterações cardiovasculares quanto metabólicas relacionadas à SM, e que tais efeitos são possivelmente mediados via ações do receptor Mas em núcleos hipotalâmicos e pela modulação do SNA. Além disso, estes dados sugerem que os efeitos benéficos do aumento dos níveis cerebrais de Ang-(1-7) sobre as alterações metabólicas – em particular sobre o metabolismo da glicose – podem estar relacionados ao estágio evolutivo de desenvolvimento de tais alterações. O presente estudo sugere que estratégias farmacológicas que induzam aumento dos níveis cerebrais de Ang-(1-7) devem ser consideradas no tratamento da SM, especialmente nos estágios iniciais das alterações fisiológicas.



## ABSTRACT

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors, such as increase in arterial pressure, insulin resistance, and abdominal obesity, which increase the chance of development of cardiovascular and renal diseases, and type II diabetes. Inappropriate overactivity of the renin-angiotensin system (RAS) in favor of angiotensin (Ang) II/ AT<sub>1</sub> receptor actions and an imbalance of the autonomic nervous system (ANS) in favor of the sympathetic activity play a major role in the development and aggravation of cardiovascular and metabolic disorders related to MetS. The other axis of RAS, represented by the actions of Ang-(1-7)/ Mas receptor is mostly known by its opposing effects to Ang II/ AT<sub>1</sub> receptor in different pathological conditions. The peripheral increase in Ang-(1-7) levels ameliorates cardiovascular and metabolic disorders in experimental models to investigate MetS. In the central nervous system (CNS), Ang-(1-7) modulates SNA, facilitates the baroreflex bradycardia (BRS) and reduces mean arterial pressure (MAP) in hypertensive animals. In this study, we sought to evaluate the effects of chronic intracerebroventricular (ICV) infusion of Ang-(1-7) (200 ng/ h –A7) or 0.9% sterile saline (control groups) (Alzet osmotic minipumps – model 2004) on cardiovascular and metabolic parameters in experimental models to investigate MetS: adult (15 – 16 weeks/ age) lean (LZR) and obese (OZR) Zucker rats (genetic model) and Sprague-Dawley (SD; 6–7 weeks/ age) fed 10% fructose solution for 10 weeks (diet model – Fructose group). Compared to control groups, chronic ICV infusion of ang-(1-7) (21 days) improved BRS in both LZR and OZR, normalized MAP in OZR, with no change in metabolic parameters in LZR or OZR. These effects were accompanied by a reduction in mRNA expression of neuronal nitric oxide enzyme (nNOS) in the dorsomedial region of medulla in both LZR-A7 and OZR-A7. In fructose-fed SD rats, chronic ICV infusion of Ang-(1-7), from 6<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> week of diet (28 days, Frut+A7 group), normalized MAP, BRS, reduced cardiac sympathetic tone, as well as increased serum levels of high density lipoproteins (HDL), normalized relative hepatic weight, glycemia, insulinemia, glucose tolerance, and hepatic and muscular glycogen content, without changing body weight gain,

the increased relative weight of retroperitoneal adipose tissue and hyperleptinemia. Compared to Fructose and control rats, Frut+A7 rats also shown increased mRNA expression of Mas receptor, and reduced mRNA expression of NR1 subunit of NMDA receptor in hypothalamus, as well as reduced mRNA of nNOS in the dorsomedial region of medulla. These data show that chronic increase of Ang-(1-7) levels in the brain ameliorates cardiovascular and metabolic disorders related to MetS, and suggest that such effects were likely mediated through Mas receptor in hypothalamic nuclei and by ANS modulation. Moreover, these results suggest that the metabolic improvements mediated by increasing Ang-(1-7) levels in the brain – in particular glucose metabolism – might be related to the time-course progression of these disorders and/ or to the intracellular signaling of leptin in the CNS. The present study suggests that pharmacological approaches that increase Ang-(1-7) levels in the brain should be considered to the treatment of MetS, especially in the beginning of the development of physiological disorders.

---

# INTRODUÇÃO

## SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco que aumentam a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, renais e diabetes tipo 2. Atualmente, cerca de 25 % da população adulta mundial apresentam SM, podendo esta prevalência variar para mais ou para menos de acordo com o país e critérios de definição (Cameron *et al.* 2004; Eckel *et al.* 2005; Grundy 2008). No entanto, estudos realizados em diferentes países nas últimas décadas mostram que a prevalência desta síndrome tem aumentado, acometendo também crianças e adolescentes (Lobstein e Frelut 2003; Zimmet *et al.* 2007). Os principais fatores de risco presentes na SM são: resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e aumento da pressão arterial (PA). Dentre estes, a resistência à insulina e a obesidade abdominal são considerados fatores-chave (Eckel *et al.* 2005; Alberti *et al.* 2006).

A resistência à insulina pode ser caracterizada como um estado fisiológico de menor responsividade dos tecidos-alvo ao nível sérico normal deste hormônio. Tanto uma predisposição genética como fatores comportamentais (por ex: obesidade, inatividade física) estão relacionados com o desenvolvimento de resistência à insulina (Sesti 2006). Estudos mostram que a via de sinalização intracelular da insulina que envolve a atividade da enzima inositol-3-fosfato quinase (PI3K) está prejudicada na condição de resistência à insulina (Cusi *et al.* 2000; Asano *et al.* 2007; Gallagher *et al.* 2010). A ativação desta via estimula a captação de glicose por diferentes tecidos, síntese de glicogênio hepático e lipogênese nos tecidos adiposos, bem como inibe a atividade da via da gliconeogênese e da produção de lipoproteínas de baixíssima densidade (VLDL) pelo tecido hepático (Cusi *et al.* 2000; Asano *et al.* 2007; Gallagher *et al.* 2010; Kim e Feldman 2012). Por outro lado, a via de sinalização intracelular da

insulina que envolve a ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) permanece inalterada na condição de resistência à insulina (Cusi *et al.* 2000); e por esta via, a insulina promove efeitos proliferativos, estimulando a fosforilação de fatores de transcrição relacionados ao crescimento celular (Cusi *et al.* 2000; Gallagher *et al.* 2010; Kim e Feldman 2012).

A obesidade abdominal tem sido considerada um fator importante no agravamento da resistência à insulina em função de possuir maior capacidade lipolítica comparada a outros tecidos adiposos, contribuindo de forma significativa para os níveis circulantes de ácidos graxos livres (AGL) (Wajchenberg 2000). Na condição de SM, alterações fisiológicas ocorrem nos tecidos adiposos, que favorecem o início de um círculo vicioso, onde o tecido adiposo, além de armazenar os triacilgliceróis (TAG), inicia simultaneamente o processo de lipólise, aumentando os níveis séricos de AGL (Rutledge e Adeli 2007). Estes AGL serão armazenados sob a forma de TAG em tecidos ectópicos, tais como o fígado e a musculatura esquelética (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008). O fígado retorna parte destes TAG à circulação sanguínea sob a forma de VLDL, favorecendo a dislipidemia. O acúmulo exacerbado de TAG no tecido hepático (esteatose hepática) inibe o efeito supressor da insulina sobre a glicogenólise e gliconeogênese, aumentando a produção hepática de glicose, bem como favorece a formação de citocinas pró-inflamatórias, que agravam ainda mais a resistência à insulina neste tecido (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008; Lim *et al.* 2010; Tappy e Le 2010). Como consequência do desbalanço entre a utilização de glicose pelos tecidos e a produção hepática de glicose ocorre um aumento da glicemia, que por sua vez estimula a maior liberação de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas, favorecendo a hiperinsulinemia (Stanhope e Havel 2008) (Figura 1).

A condição de resistência à insulina e hiperinsulinemia também alteram os efeitos da insulina no sistema nervoso central (SNC). Enquanto os efeitos simpatoexcitatórios da insulina parecem ser mantidos, seu efeito supressor sobre a ingestão alimentar é reduzido (Abdulla *et al.* 2011; Marino *et al.* 2011). Na condição de SM ocorre ainda um aumento nos níveis séricos

do hormônio leptina, bem como a resistência aos seus efeitos supressores no SNC sobre a ingestão alimentar (Marino *et al.* 2011; Kalil e Haynes 2012) (Figura 1).

Tais complicações metabólicas também estão relacionadas com a alteração de diferentes mecanismos envolvidos no controle da PA (Figura 1). Na condição de SM é observada uma menor produção do vasodilatador óxido nítrico (NO), aumento da atividade de endotelina-1, maior produção de espécies reativas de oxigênio, aumento da resistência periférica vascular, aumento da retenção de sódio e disfunção do controle barorreflexo que, em conjunto, favorecem o aumento da PA (Abdulla *et al.* 2011).

Diferentes modelos experimentais são propostos com o intuito de elucidar a fisiopatologia da SM. Alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à SM são observadas em modelos animais de mutação gênica, tais como camundongos *ob/ob* - que não produzem o hormônio leptina; camundongos *db/db* e ratos Zucker obesos (OZR) (Iida *et al.* 1996), que possuem mutação gênica do receptor da leptina – alterações na via de sinalização da leptina resultam em hiperfagia (Varga *et al.* 2010); bem como em roedores que receberam suplementação alimentar rica em lipídeos e/ou carboidratos cronicamente (Demigné *et al.* 2006; Rutledge e Adeli 2007), ou foram submetidos à administração subcutânea de glutamato monossódico (Kizer *et al.* 1977; Hirata *et al.* 1997).

Estudos realizados em modelos experimentais de estudo da SM mostram que o desbalanço na atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), a favor da maior atividade simpática (Farah *et al.* 2006; Huber e Schreihofner 2011; De Angelis *et al.* 2012) e menor atividade parassimpática para diferentes tecidos-alvo (Ribeiro *et al.* 2005; Brito *et al.* 2008), bem como a maior atividade do sistema renina angiotensina (SRA), a favor das ações da angiotensina (Ang) II via receptor AT<sub>1</sub> em diferentes tecidos (de Kloet *et al.* 2010; Kalupahana e Moustaid-Moussa 2012; Grobe *et al.* 2013), exercem um papel importante no desenvolvimento e no agravamento das complicações fisiológicas relacionadas a esta síndrome.

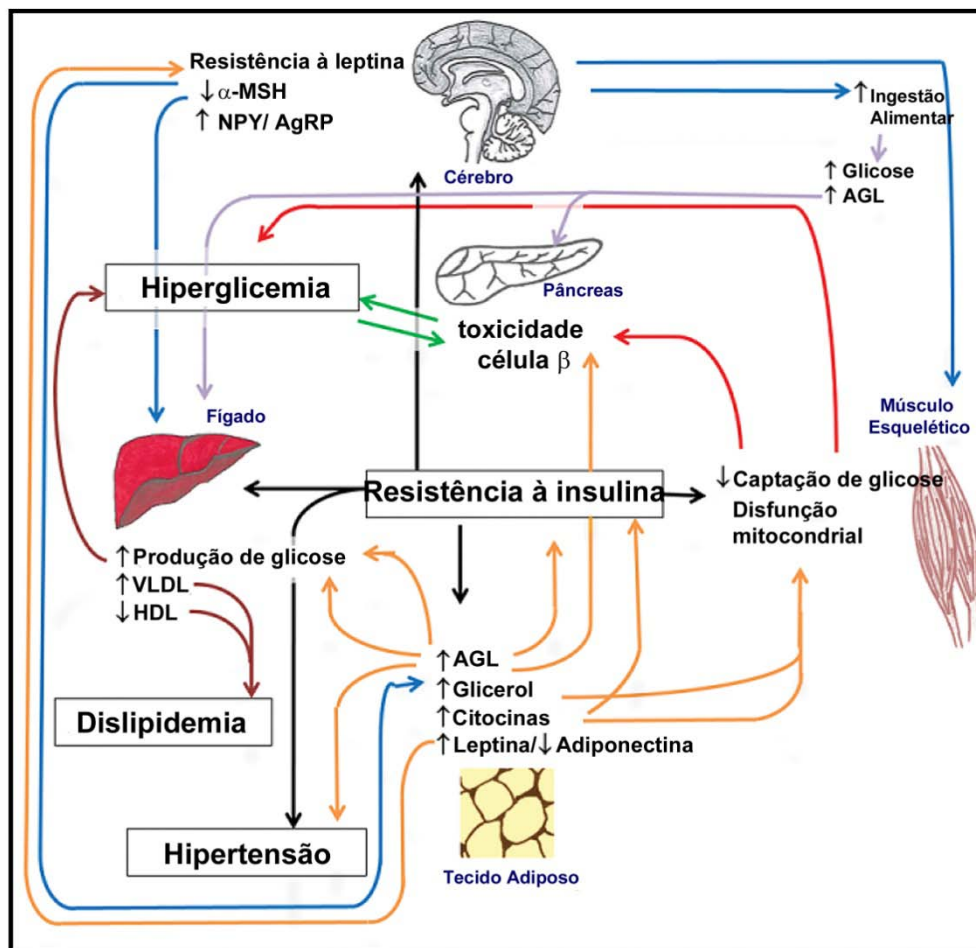


Figura 1 – Esquema simplificado das alterações fisiológicas envolvidas com a resistência à insulina na síndrome metabólica. Tecido adiposo: produção de leptina aumenta devido à resistência à leptina, aumento da produção de citocinas, diacilglicerol, e AGL. Síntese de adiponectina reduz na obesidade. Produção de citocinas, Acil-CoA, diacilglicerol e AGL pelo tecido adiposo branco favorece o desenvolvimento de resistência à insulina, disfunção mitocondrial, dislipidemia, redução da captação de glicose pelo tecido muscular esquelético, aumento da produção hepática de glicose e toxicidade das células  $\beta$  pancreáticas. Ocorrência de hiperglicemia. Hiperglicemia favorece à maior insulinemia e toxicidade das células  $\beta$ . Resistência à insulina favorece o desenvolvimento de hipertensão, em parte por seus efeitos sobre as ações do óxido nítrico e endotelina-1 no endotélio. Prejuízos na via de sinalização da insulina e leptina no cérebro resultam em aumento na ingestão alimentar, prejuízo na supressão da gliconeogênese hepática e no aumento da lipogênese pelo tecido adiposo branco. Abreviações: acil-Coa, acil-Coenzima A de cadeia longa; AgRP, peptídeo Agouti;  $\alpha$ -MSH, hormônio estimulado por  $\alpha$ -melanócito; AGL, ácidos graxos livres; HDL, lipoproteína de alta densidade; NPY, neuropeptídeo Y; VLDL, lipoproteína de baixíssima densidade (Modificação de Gallagher e colaboradores, 2010).

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

O SRA é classicamente conhecido como um importante mecanismo humoral de regulação a médio e longo prazo da PA. Este sistema possui um papel integrativo na preservação da estabilidade hemodinâmica, por meio de seus efeitos tróficos cardíacos e vasculares, pela regulação do volume de fluido extracelular e do balanço de sódio, bem como por sua estreita relação com o SNA.

Nas últimas décadas tem sido mostrado que o SRA também participa da regulação de outros sistemas fisiológicos, exercendo um papel importante no metabolismo energético e na consolidação da memória (de Kloet *et al.* 2010; Baltatu *et al.* 2011; Kalupahana e Moustaid-Moussa 2012). Outro aspecto importante que permitiu o maior entendimento das ações do SRA foi a descoberta dos SRA teciduais, que exercem seus efeitos de forma autócrina e parácrina, bem como interagindo com o SRA sistêmico (Bader *et al.* 2001; Paul *et al.* 2006; Baltatu *et al.* 2011).

O SRA é um sistema de múltiplos mediadores, dentre eles a Ang II e a Ang-(1-7). A formação dos peptídeos do SRA é iniciada pela hidrólise do angiotensinogênio - uma  $\alpha$ -2 globulina - pelas enzimas renina, catepsina G, ou tonina, formando o decapeptídeo Ang I. A Ang I é, por sua vez, clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em Ang II. Outras enzimas podem também hidrolisar a Ang I em Ang II, como a quimase e a catepsina A. Uma vez formada, a Ang II pode ser hidrolisada por aminopeptidases (AMP) em Ang III, ou por D-aminopeptidases (D-Amp) formando Ang IV, ou ainda pode formar Ang-(1-7), como será descrito adiante (Figura 1) (Santos e Ferreira 2007). Estas reações proteolíticas podem ocorrer tanto nas células de diferentes tecidos, como na circulação sanguínea.

A Ang II possui dois receptores específicos transmembrana acoplados a uma proteína G - os receptores AT<sub>1</sub> (AT<sub>1a</sub> e AT<sub>1b</sub> em roedores) e AT<sub>2</sub>. A maioria das ações mediadas pela Ang II na fase adulta ocorre via receptor AT<sub>1</sub>, enquanto as ações da Ang II via receptor AT<sub>2</sub> são, em geral, opostas àquelas mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub> (Timmermans *et al.* 1993).

Tradicionalmente, a Ang II é conhecida por seus efeitos hipertensivos no sistema cardiovascular mediados via receptor AT<sub>1</sub>. Periféricamente, este peptídeo é um potente vasoconstrictor, estimula a proliferação celular e possui efeitos arritmogênicos e hipertróficos (Bader *et al.* 2001). Com relação ao balanço energético, estudos iniciais mostram que a infusão subcutânea de baixas doses de Ang II reduz o peso corporal (PC), por mecanismos que envolvem a mobilização da massa adiposa branca, redução dos níveis séricos de leptina (Cassis *et al.* 1998), maior liberação de norepinefrina no tecido adiposo marrom (English e Cassis 1999), e redução da ingestão alimentar (Brink *et al.* 1996; English e Cassis 1999). Estes estudos mostram, ainda, que tais efeitos são independentes do efeito pressor deste peptídeo (Brink *et al.* 1996; Cassis *et al.* 1998).

No entanto, diferente de tais achados, um número crescente de estudos reportam que a hiperatividade do SRA sistêmico e tecidual em longo prazo, em particular, do tecido adiposo branco, a favor das ações da Ang II, participam do agravamento de alterações metabólicas relacionadas à SM (de Kloet *et al.* 2010; Kalupahana e Moustaid-Moussa 2012; Putnam *et al.* 2012). De acordo, o bloqueio do SRA periférico em animais obesos ou com alterações metabólicas similares às aquelas observadas na SM melhora o perfil metabólico sérico, a sensibilidade à insulina em diferentes tecidos, bem como reduz a hipertrofia de células adiposas brancas, dentre outros efeitos benéficos (Navarro-Cid *et al.* 1995; Henriksen *et al.* 2001; Hsieh 2005; Munoz *et al.* 2006; de Kloet *et al.* 2009; Munoz *et al.* 2009; Shimamura *et al.* 2011).

De forma diferente, outro peptídeo bioativo desse sistema - a Ang-(1-7), foco de nosso estudo, constitui um importante mecanismo endógeno que se opõe a muitos efeitos da Ang II, via receptor AT<sub>1</sub> (Santos *et al.* 2005; Santos e Ferreira 2007). A Ang-(1-7) pode ser formada tanto pela hidrólise da Ang I por endopeptidases neutras (NEP) ou prolilendopeptidases (PEP), como também por vias que envolvem a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma enzima homologa a ECA (Donoghue *et al.* 2000; Tipnis *et al.* 2000) insensível aos inibidores de



ECA (Turner e Hooper 2002). Nestas vias, a Ang-(1-7) pode ser formada pela clivagem sequencial da Ang I pela ECA2, formando Ang-(1-9), e desta pela ECA ou NEP, formando Ang-(1-7); ou pode ser formada pela clivagem direta da Ang II pela ECA2, sendo esta a principal via de formação da Ang-(1-7) a partir da ECA2, uma vez que esta enzima possui mais afinidade pela Ang II que pela Ang I (Rice *et al.* 2004). Outra via de formação da Ang-(1-7) envolve a clivagem da Ang II pela PEP ou proilicarboxipeptidases (PCP). Uma vez formada, a Ang-(1-7) pode ser hidrolisada pela ECA, formando Ang-(1-5), que é seu principal metabólito inativo (Chappell *et al.* 1998) (Figura 2).

As ações da Ang-(1-7) são mediadas pelo seu receptor específico Mas, um receptor transmembrana acoplado a uma proteína G (Santos *et al.* 2003). Periféricamente, a Ang-(1-7) é um potente vasodilatador e apresenta também efeito antitrombótico, antiproliferativo e anti-hipertrofico (Santos *et al.* 2005). Tal como observado para as alterações cardiovasculares, estudos mostram que o aumento crônico dos níveis periféricos de Ang-(1-7) tem sido relacionado com uma melhora significativa de alterações metabólicas (Giani *et al.* 2009; Santiago *et al.* 2010; Santos *et al.* 2012). Ratos transgênicos que superexpressam Ang-(1-7) circulante – TGRL3292 - apresentam melhora no perfil lipídico sérico, redução no peso do tecido adiposo retroperitoneal e epididimal, melhor sensibilidade à insulina e tolerância à glicose (Santiago *et al.* 2010). De forma semelhante, quando submetidos à ingestão de dieta hiperlipídica, estes animais apresentam aumento de lipoproteínas de alta densidade (HDL) circulante e menor expressão de fatores pró-inflamatórios no tecido adiposo branco (Santos *et al.* 2012). Tais alterações não são acompanhadas de mudanças na ingestão alimentar (dieta padrão ou hiperlipídica), insulinemia, glicemia e conteúdo muscular de glicogênio (Santiago *et al.* 2010; Santos *et al.* 2012). Em contrapartida, camundongos knockout (KO) para o receptor Mas desenvolvem alterações cardiovasculares (de Moura *et al.* 2010) e metabólicas (Santos *et al.* 2008; Mario *et al.* 2012) semelhantes às aquelas observadas na SM, sugerindo que o



## **SRA CEREBRAL E HOMEOSTASE ENERGÉTICA**

Componentes do SRA estão presentes tanto em neurônios quanto em células gliais (Paul *et al.* 2006; Grobe *et al.* 2008). Diferentes estudos neuroanatômicos e fisiológicos reforçam um papel importante do SRA em diferentes áreas cerebrais relacionadas com a regulação da PA e/ ou homeostase energética, tais como regiões hipotalâmicas - como o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), o núcleo arqueado (NArq) e o órgão subfornicial (SFO); bem como regiões bulbares - como o núcleo do trato solitário (NTS), o bulbo ventrolateral rostral (RVLM) e o núcleo motor dorsal do vago (DMNV) (Block *et al.* 1988; Lenkei *et al.* 1997; Veerasingham e Raizada 2003; Pan 2004; Becker *et al.* 2007; Grobe *et al.* 2008; de Kloet *et al.* 2010). Além disso, os componentes do SRA estão presentes em áreas cerebrais relacionadas ao aprendizado e memória (Fernando *et al.* 2005). Deste modo, um número crescente de evidências mostra que os peptídeos bioativos do SRA cerebral, por meio de sinalizações autócrinas e/ou parácrinas e agindo como neurotransmissores, não apenas regulam a PA e o balanço de fluidos, como também regulam o aprendizado, a memória e a ansiedade e funções metabólicas.

No SNC, a Ang II - seja proveniente da circulação sanguínea, atuando nos órgãos circunventriculares; ou sintetizada no SNC - é amplamente conhecida por seus efeitos simpatoexcitatórios, dipsogênicos e estimulador da liberação de vasopressina (Epstein *et al.* 1970; Aguilera e Kiss 1996; Bader *et al.* 2001; Veerasingham e Raizada 2003; Pan 2004), de atenuação sobre o controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) (Campagnole-Santos *et al.* 1992), e estímulo estresse oxidativo (Zimmerman 2011), contribuindo cronicamente para o desenvolvimento de hipertensão arterial (Veerasingham e Raizada 2003). Estudo em animais obesos mostra que a maior atividade do SRA cerebral a favor das ações da Ang II também está relacionada com a hipertensão arterial induzida pela obesidade (Huber e Schreihofner 2011).

Estudo recente mostra que a infusão ICV de insulina potencializa o efeito pressor da Ang II no SNC, sugerindo uma interação entre estas duas vias de sinalização no SNC, em

particular em núcleos hipotalâmicos, por meio da ativação da via da MAPK (Mayer *et al.* 2010). A ação da Ang II via receptor AT<sub>1</sub> também está envolvida com os efeitos simpatoexcitatórios para o tecido adiposo marrom e leito renal mediados pela infusão intracerebroventricular (ICV) aguda de leptina, ao passo que não interfere na simpatoexcitação mediada pelo fator liberador de corticotropina ou melanocortina (Hilzendegeger *et al.* 2012). No entanto, não há estudos na literatura acerca do bloqueio ou deleção do receptor AT<sub>1</sub> sobre os efeitos mediados pelo aumento crônico dos níveis cerebrais de leptina.

Diferente do observado para a regulação da PA, estudos mostram que, em relação ao balanço energético, os efeitos mediados pela Ang II cerebral diferem daqueles mediados pela Ang II sistêmica ou sintetizada do tecido adiposo branco, sugerindo a existência de um mecanismo de feedback negativo entre as ações da Ang II cerebral e periférica (de Kloet *et al.* 2010; de Kloet *et al.* 2011; Grobe *et al.* 2013). É proposto ainda que parte do balanço energético negativo observado com a infusão periférica com inibidor de ECA seja decorrente da ação da Ang II no SNC sobre a ingestão alimentar (de Kloet *et al.* 2009).

A infusão ICV crônica de Ang II reduz ganho de peso corporal em ratos alimentados com dieta padrão para roedores, por reduzir a ingestão alimentar e aumentar o gasto energético corporal (Porter *et al.* 2003; Porter e Potratz 2004; de Kloet *et al.* 2011). Diferentes mecanismos centrais parecem contribuir para tais efeitos, tais como alterações na expressão gênica para o hormônio liberador de corticotropina (CRH), hormônio liberador de tireotropina (TRH), neuropeptídeo relacionado ao gene Agouti (AgRP) e polipeptídeo pró-opiomelanocortina (POMC) no hipotálamo (de Kloet *et al.* 2011). Estudo *ex vivo* com células hipotalâmicas de camundongos corroboram com estes achados, mostrando que a Ang II reduz a expressão gênica para o Neuropeptídeo Y (NPY) e orexina (Yoshida *et al.* 2012). Além disso, o aumento dos níveis cerebrais de Ang II está relacionado com menor acúmulo de massa adiposa (Porter *et al.* 2003; de Kloet *et al.* 2011; Yoshida *et al.* 2012), e com um aumento de índices de maior atividade simpática no tecido adiposo marrom (Porter *et al.* 2003; Porter e Potratz 2004; de

Kloet *et al.* 2011) e no tecido adiposo branco (Porter *et al.* 2003; Porter e Potratz 2004; de Kloet *et al.* 2011).

Embora os estudos com infusão ICV de Ang II sejam consistentes com o efeito inibitório da Ang II sobre a ingestão alimentar e redução da massa adiposa, estudos em animais KO para o receptor AT<sub>1</sub> oferecem resultados contraditórios. Enquanto um grupo de pesquisadores mostra que estes animais quando alimentados com dieta padrão são hiperfágicos e obesos (Yamamoto *et al.* 2011); outros mostram que estes animais não apresentam alterações no peso corporal basal (Kouyama *et al.* 2005; Hilzendeger *et al.* 2012), nem na ingestão alimentar quando alimentados com dieta hipercalórica (Kouyama *et al.* 2005). Estudos com animais transgênicos sugerem ainda que tanto a maior ou menor atividade do SRA cerebral influenciam em outros aspectos relacionados à homeostase energética.

Animais transgênicos que superexpressam SRA tecidual, incluindo no cérebro - [(mRen2)27] - além de servirem como modelo de estudo sobre a interação entre os SRA teciduais e o desenvolvimento de alterações cardiovasculares - apresentam resistência à insulina (Blendea *et al.* 2005) e esteatose hepática (Wei *et al.* 2008), sem apresentarem alterações quanto à ingestão alimentar (Kasper *et al.* 2005). A resistência à insulina nestes animais aparece na fase juvenil (6 semanas de idade), enquanto os níveis de Ang II circulantes permanecem inalterados (Senanayake *et al.* 1994; Mitchell *et al.* 1997), sugerindo um envolvimento dos SRA teciduais, a favor das ações da Ang II e independente do SRA circulante, na redução da sensibilidade à insulina. Diferente do observado com a infusão ICV crônica de Ang II, estes animais mostram que o aumento sustentado da atividade do SRA cerebral a favor das ações da Ang II não promove efeitos inibitórios sobre a ingestão alimentar.

Por outro lado, animais transgênicos que expressam um antisense para a síntese de angiotensinogênio na glia - induzindo redução significativa na atividade do SRA cerebral, embora hiperfágicos, apresentam melhora em parâmetros cardiovasculares – menor PA média (PAM) e FC basais, melhor sensibilidade do controle barorreflexo (Caligiorne *et al.* 2008) e

menor ativação simpática (Gomes da Silva *et al.* 2012). Além disso, estes animais apresentam melhora em parâmetros metabólicos - tais como menor peso corporal, baixo índice de glicemia, insulinemia e leptinemia, além de maior tolerância à glicose e sensibilidade à insulina (Kasper *et al.* 2005; Kasper *et al.* 2006). Estas alterações sugerem que a redução na atividade do SRA cerebral, a despeito da atividade da renina plasmática e da concentração de angiotensinogênio plasmático normais (Schinke *et al.* 1999; Baltatu *et al.* 2000), proteja estes animais contra alterações cardiovasculares e metabólicas.

O aumento agudo ou crônico dos níveis cerebrais de Ang-(1-7) também está relacionado com a melhora de parâmetros cardiovasculares em diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial (Britto *et al.* 1997; Heringer-Walther *et al.* 2001; Guimaraes *et al.* 2012). No SNC, a Ang-(1-7) é amplamente conhecida por ser um potente facilitador do controle barorreflexo da FC (Campagnole-Santos *et al.* 1989; Campagnole-Santos *et al.* 1992) e modulador do SNA (Silva *et al.* 2005; Kar *et al.* 2011; Guimaraes *et al.* 2012). Embora estudos com microinjeção aguda em sítios específicos mostrem que a Ang-(1-7) no SNC promove tanto efeitos simpatoexcitatórios como simpatoinibitórios, dependendo da região cerebral estudada (Silva *et al.* 1993; Fontes *et al.* 1997; Alzamora *et al.* 2002; Silva *et al.* 2005; Alzamora *et al.* 2006), o aumento crônico dos níveis cerebrais deste peptídeo reduz a PAM de ratos hipertensos, em parte por normalizar o tônus autonômico cardíaco e o controle barorreflexo da FC e da atividade simpática do nervo renal (RSNA) (Guimaraes *et al.* 2012), bem como reduz a RSNA basal em animais com insuficiência cardíaca (Kar *et al.* 2011). No entanto, não há estudos na literatura a respeito dos efeitos mediados pelo aumento dos níveis cerebrais de Ang-(1-7) sobre a regulação do metabolismo energético.

## RATOS ZUCKER OBESOS

Ratos Zucker obesos (OZR) foram descritos em 1961 como uma mutação espontânea entre os ratos Merck Stock M e Sherman (ZUCKER e ZUCKER 1961; Argilés 1989). Estes animais apresentam mutação no gene que codifica o domínio extracelular de todas as isoformas para o receptor de leptina (*fa/fa*), induzindo a substituição do aminoácido glutamina por prolina no códon 269 (Chua *et al.* 1996; lida *et al.* 1996; Takaya *et al.* 1996). Esta mutação reduz a expressão do receptor na membrana celular (Chua *et al.* 1996; Rosenblum *et al.* 1996; White *et al.* 1997), bem como reduz a afinidade de ligação da leptina (Chua *et al.* 1996; Rosenblum *et al.* 1996; Yamashita *et al.* 1997), e quando ativado, o receptor não estimula adequadamente a transdução de sinal intracelular (da Silva *et al.* 1998). Assim, por diferentes mecanismos esta mutação impede a ação da leptina em seu receptor, e conseqüentemente, seus efeitos fisiológicos, mimetizando um quadro de resistência à leptina (Chua *et al.* 1996; lida *et al.* 1996; Phillips *et al.* 1996). Considerando que ratos OZR apresentam muitas das alterações cardiovasculares e metabólicas observadas em humanos obesos e que a mutação no receptor de leptina já foi detectada em humanos (Clement *et al.* 1998; Farooqi *et al.* 2007; Mazen *et al.* 2011), estes animais tornam-se um modelo genético apropriado e interessante para o entendimento da fisiopatologia da SM.

Comparados aos ratos Zucker magros, sem mutação no receptor de leptina (*lean Zucker rat* – LZR), ratos OZR apresentam resistência à insulina (Durham e Truett 2006) e hiperleptinemia (Truett *et al.* 2000) já na fase de amamentação. A maior eficiência energética permite que estes animais apresentem um aumento significativo no acúmulo de tecido adiposo já nos primeiros 21 dias de idade, embora ainda não sejam visivelmente obesos (Kortner *et al.* 1994; Truett *et al.* 2000; Durham e Truett 2006). A partir do 22º dia de idade, estes animais desenvolvem hiperfagia e hiperinsulinemia, tornando visivelmente obesos a partir de 28 dias de idade (Truett *et al.* 2000; Durham e Truett 2006).

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia observadas em ratos OZR jovens (6 - 8ª semana de vida) estão associadas a um aumento significativo na reatividade da atividade simpática, sendo este um dos possíveis mecanismos relacionados com o desenvolvimento de hipertensão arterial nesses animais (Ruggeri *et al.* 2006). O desenvolvimento de hipertensão arterial está associado à idade e ao maior peso corporal em ratos OZR (Di Nardo *et al.* 2009), e embora já tenha sido reportado um aumento na PA de ratos OZR jovens anestesiados (Di Nardo *et al.* 2009), outros estudos realizados tanto em animais acordados ou anestesiados, mostram que nesta fase estes animais são normotensos (Ruggeri *et al.* 2006; Schreihofner *et al.* 2007; Osmond *et al.* 2009) e apresentam atividade normal do controle barorreflexo da FC e da atividade simpática (nervo esplâncnico) (Schreihofner *et al.* 2007).

O aumento na PAM basal em ratos OZR é estabelecido entre a 12ª e 13ª semana de idade, atingindo um platô a partir desta idade (Osmond *et al.* 2009). O aumento moderado da PA em ratos OZR adultos é acompanhado por uma redução significativa no controle barorreflexo da FC e da atividade simpática (nervo esplâncnico) (Schreihofner *et al.* 2007). Tanto um prejuízo na atividade simpática quanto parassimpática cardíaca contribuem para a redução no controle barorreflexo da FC nesses animais (Bunag e Barringer 1988; Barringer e Bunag 1989). Além disso, recentemente foi mostrado que a atividade das aferências barorreceptoras (nervo depressor aórtico) é normal em ratos OZR adultos, sugerindo que o prejuízo na atividade barorreflexa simpatoinibitória nesses animais seja decorrente de mecanismos centrais (Huber e Schreihofner 2010).

Além de um prejuízo no controle barorreflexo da atividade simpática, ratos OZR adultos apresentam maior atividade simpática basal (nervo esplâncnico e renal) (Morgan *et al.* 1995; Huber e Schreihofner 2010; Huber e Schreihofner 2011) e resposta depressora acentuada ao bloqueio ganglionar (Pamidimukkala e Jandhyala 1996; Carlson *et al.* 2000), o que reforça a disfunção do SNA a favor da maior atividade simpática como um fator importante para o aumento na PAM basal em ratos OZR. Um aumento na atividade tônica angiotensinérgica



(Ang II) na RVLM associado a uma menor atividade inibitória GABAérgica (GABA = ácido Gama-aminobutírico) neste núcleo contribuem para o aumento da atividade simpática e PAM basais de ratos OZR (Huber e Schreihofe 2011). Tal prejuízo na inibição GABAérgica da RVLM parece ser, pelo menos em parte, devido a um prejuízo na transmissão sináptica proveniente do NTS via bulbo ventrolateral caudal (CVLM) (Huber e Schreihofe 2011).

Alterações na atividade do SRA cerebral de ratos OZR parecem ser independentes de alterações no SRA circulante, uma vez que estes animais apresentam atividade da renina plasmática reduzida (Harker *et al.* 1993; Alonso-Galicia *et al.* 1996; Stepp *et al.* 2007), bem como redução nos níveis plasmáticos de Ang II (Barretti *et al.* 2012). De acordo, ratos OZR adultos também apresentam maior atividade no SRA em outros tecidos, tais como no tecido adiposo (Hainault *et al.* 2002; Munoz *et al.* 2009), no tecido cardíaco (Barretti *et al.* 2012), e no tecido hepático (Toblli *et al.* 2008). Apesar da redução nos níveis circulantes de Ang II, ratos OZR adultos apresentam resposta pressora exacerbada à administração endovenosa (e.v.) de Ang II (Alonso-Galicia *et al.* 1996). Além disso, o bloqueio crônico da atividade da Ang II em seu receptor AT<sub>1</sub> reduz a PAM de ratos Zucker (Alonso-Galicia *et al.* 1996; Munoz *et al.* 2009; Shimamura *et al.* 2011), sendo este efeito mais proeminente em ratos OZR, o que sugere que o aumento na PAM basal de ratos OZR seja em parte devido a maior atividade da Ang II nesses animais (Alonso-Galicia *et al.* 1996), e que tal influência também envolve mecanismos centrais (Huber e Schreihofe 2011).

A redução da atividade do SRA periférico, seja com bloqueador do receptor AT<sub>1</sub> ou inibição da atividade da ECA, atenua as alterações metabólicas, em particular a resistência à insulina em diferentes tecidos, em ratos OZR adultos (Henriksen *et al.* 2001; Munoz *et al.* 2006; Toblli *et al.* 2008; Munoz *et al.* 2009). Deste modo, diferentes evidências apontam uma participação importante do SRA a favor das ações da Ang II, seja no SNC ou em tecidos periféricos, no agravamento das alterações cardiovasculares e metabólicas observadas nesses animais.

No entanto, com relação ao eixo ECA2/Ang-(1-7)/ receptor Mas, pouco foi elucidado nesses animais. Ratos OZR adultos não apresentam alterações na expressão protéica e na atividade da enzima ECA2 no ventrículo esquerdo (Barretti *et al.* 2012). Por outro lado, apresentam aumento nos níveis de Ang-(1-7) e na expressão relativa de *mRNA* para o receptor Mas no córtex renal (Samuel *et al.* 2012). Apesar destes estudos iniciais sobre o eixo ECA2/Ang-(1-7)/ receptor Mas em ratos OZR, ainda não foi elucidado nenhum aspecto da contribuição deste eixo, seja periféricamente ou no SNC, na fisiopatologia das alterações cardiovasculares e metabólicas de ratos OZR.

## SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR COM MONOSSACARÍDEO FRUTOSE

A frutose é uma hexose presente primariamente na cana de açúcar, mel e frutas. Até a década de 70, a frutose era pouco consumida, sendo utilizada basicamente como adoçante na dieta de pacientes diabéticos, devido ao seu metabolismo diferenciado da glicose. Contudo, com a aplicação tecnológica na indústria alimentícia, o consumo de frutose por humanos aumentou significativamente, principalmente sob a forma de xarope de milho rico em frutose e sob a forma de sacarose (Brown *et al.* 2008; Brownell e Frieden 2009).

A ingestão aguda de frutose aumenta a PA, a FC e a atividade simpática, bem como reduz a sensibilidade do controle barorreflexo da FC em humanos saudáveis (Brown *et al.* 2008). De acordo, a ingestão crônica desse monossacarídeo por indivíduos com sobrepeso aumenta a massa adiposa abdominal, os níveis de TAG pós-prandial, a glicemia e insulinemia de jejum, bem como reduz a tolerância à glicose (Stanhope e Havel 2009; Stanhope *et al.* 2009; Teff *et al.* 2009). Deste modo, considerando a inserção da frutose na dieta alimentar, bem como os resultados de diferentes estudos em humanos sobre os efeitos fisiológicos decorrentes do consumo desse monossacarídeo, a maior ingestão de frutose tem sido associada ao aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica em humanos (Ludwig *et al.* 2001; Elliott *et al.* 2002; Bray *et al.* 2004; Basciano *et al.* 2005).

A absorção da frutose ocorre pelo transportador de glicose 5 (GLUT 5) presente na borda em escova no intestino delgado, e resulta numa captação massiva de frutose na primeira passagem pelo fígado, via GLUT 5 ou GLUT 2. No citosol do hepatócito, a frutose é imediatamente fosforilada à frutose-1-fosfato, pela enzima frutoquinase. Em seguida, a frutose-1-fosfato é convertida em 2 trioses pela enzima Aldolase B, a diidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído. Assim, a entrada da frutose na via glicolítica não é regulada pela enzima fosfofrutoquinase, um dos principais pontos de regulação da via, e ocorre independente da secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Essas trioses são convertidas a piruvato pela via glicolítica e oxidadas a dióxido de carbono e água pelo ciclo de Krebs. O excedente

dessas trioses pode ser convertido à glicose, glicogênio, lactato, ou em glicerol e ácidos graxos nos hepatócitos – sendo estes últimos o destino mais comum dos carbonos de frutose não utilizados no ciclo de Krebs e de maior impacto para as alterações metabólicas decorrentes da ingestão elevada de frutose. No citosol dos hepatócitos, estes ácidos graxos formam TAG por esterificação - processo conhecido como lipogênese *de novo* – sendo armazenados neste tecido como gotículas lipídicas ou secretados na corrente sanguínea sob a forma de VLDL (Rutledge e Adeli 2007; Lim *et al.* 2010; Tappy e Le 2010; Samuel 2011).

Nos capilares, estes TAG são hidrolizados pela lipase lipoprotéica em ácidos graxos não esterificados e monoacilgliceróis, que são captados pelo tecido adiposo, onde novamente são esterificados em TAG e armazenados no citoplasma dos adipócitos. À medida que os adipócitos excedem sua capacidade máxima de estocagem, alterações intracelulares ocorrem iniciando um círculo vicioso, onde o tecido adiposo inicia simultaneamente o processo de lipólise. Neste processo, os TAG são hidrolizados a ácidos graxos e glicerol pela ação da enzima lipase hormônio sensível, aumentando o efluxo de AGL dos adipócitos para a corrente sanguínea. Parte destes AGL será armazenada em tecidos ectópicos sob a forma de TAG, tais como no fígado e na musculatura esquelética (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008; Tappy e Le 2010). Tais alterações intracelulares nos adipócitos estão relacionadas com a infiltração de macrófagos neste tecido, maior produção de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, maior sensibilidade ao efeito lipolítico das catecolaminas, prejuízo na ativação de fatores transcricionais relacionados à síntese de TAG, e menor sensibilidade aos efeitos anti-lipolíticos da insulina. Tais alterações por fim interferem na atividade de diferentes vias metabólicas, inclusive a da insulina, agravando o quadro de resistência à insulina neste tecido (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008; Lim *et al.* 2010).

Alterações em outros mecanismos regulatórios intracelulares nos hepatócitos em função do metabolismo da frutose também favorecem o maior acúmulo de gotículas lipídicas neste tecido, tais como a inibição da atividade da via da  $\beta$ -oxidação e a maior atividade de

fatores de transcrição de elemento de ligação regulatório de esterol (SREBPs) – que estimulam a síntese de ácidos graxos a partir da Acetil-Coenzima A (Lim *et al.* 2010). O metabolismo hepático da frutose também estimula a formação de diacilgliceróis e a síntese de fatores pró-inflamatórios no citosol dos hepatócitos, que por sua vez estimulam a fosforilação do substrato do receptor de insulina em serina, favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina neste tecido (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008; Lim *et al.* 2010; Tappy e Le 2010).

Deste modo, a ingestão em longo prazo de frutose está relacionada com o aparecimento de diferentes alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à SM. As principais alterações cardiovasculares observadas são: aumento da PAM, prejuízo no controle barorreflexo e disfunção endotelial (Abdulla *et al.* 2011). Enquanto as principais alterações metabólicas são: esteatose hepática, resistência à insulina e à leptina, dislipidemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e maior acúmulo de gordura visceral (Rutledge e Adeli 2007; Stanhope e Havel 2008; Lim *et al.* 2010; Tappy e Le 2010; Abdulla *et al.* 2011).

Diferentes estudos mostram um papel importante do SNA e do SRA a favor das ações da Ang II nas alterações cardiovasculares e metabólicas induzidas pelo consumo em longo prazo de frutose (Verma *et al.* 1999; Kamide *et al.* 2002; Cunha *et al.* 2007; Brito *et al.* 2008; De Angelis *et al.* 2012).

Tanto alterações na atividade parassimpática quanto simpática são observadas neste modelo experimental. A ingestão em longo prazo de frutose em roedores reduz o tônus parassimpático (Brito *et al.* 2008) e aumenta o tônus simpático (De Angelis *et al.* 2012) cardíaco. Recentemente foi mostrado que a alteração no balanço autonômico a favor das ações do tônus simpático precede o aparecimento das alterações hormonais e metabólicas em camundongos que receberam suplementação alimentar com frutose (De Angelis *et al.* 2012). Além disso, a resistência hepática à insulina em função da suplementação alimentar com sacarose está relacionada com um prejuízo na atividade parassimpática neste tecido (Ribeiro

*et al.* 2005). Por outro lado, a simpatectomia (Verma *et al.* 1999) ou inibição farmacológica da atividade simpática com moxonidina (Rosen *et al.* 1997) previne a resistência à insulina, a hiperinsulinemia e o aumento da PA em ratos com suplementação alimentar rica em frutose, sugerindo uma participação importante do sistema nervoso simpático no desenvolvimento de alterações cardiovasculares e metabólicas neste modelo experimental.

O bloqueio periférico do receptor  $AT_1$  (Navarro-Cid *et al.* 1995; Iyer *et al.* 1996; Hsieh 2005) ou da atividade da ECA (Erlich e Rosenthal 1995; Furuhashi *et al.* 2004; Miatello *et al.* 2004) melhoram a tolerância à glicose, a sensibilidade à insulina, reduzem a PAM e a hipertrofia de células adiposas em roedores que receberam suplementação alimentar com frutose. De forma semelhante, o aumento crônico periférico de Ang-(1-7) reduz a PA, a hipertrofia e fibrose cardíaca (Giani *et al.* 2010), bem como melhora a resistência à insulina, normaliza os níveis de insulina e TAG séricos em ratos que receberam suplementação alimentar rica em frutose (Giani *et al.* 2009; Marcus *et al.* 2012; Munoz *et al.* 2012), pelo menos em parte, por aumentar a expressão de mediadores da via de sinalização da insulina no tecido adiposo, músculo esquelético e fígado (Munoz *et al.* 2012), e reduzir a infiltração de macrófagos no tecido adiposo branco desses animais (Marcus *et al.* 2012), sugerindo um efeito protetor importante do eixo Ang-(1-7)/ receptor Mas periféricamente contra as alterações cardiovasculares e metabólicas observadas neste modelo experimental.

Diferente do observado para o SRA periférico, pouco foi elucidado sobre a participação do SRA cerebral no modelo de suplementação alimentar com frutose. Estudo recente sugere uma interação entre as ações da Ang II via receptor  $AT_1$  e receptores  $\beta$ -adrenérgicos no hipotálamo, que poderia contribuir para o aumento na PA nesses animais (Mayer *et al.* 2008). No entanto, tais efeitos parecem não ser acompanhados por alterações na expressão do receptor  $AT_1$  nesta região cerebral (Iyer *et al.* 1996). Com relação ao eixo Ang-(1-7)/ receptor Mas no SNC, ainda não foi elucidada a contribuição do mesmo neste modelo experimental.

---

## **PARTICIPAÇÃO DA ENZIMA ÓXIDO NÍTRICO SINTASE NEURONAL (nNOS) E DO RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) NO SNC SOBRE A REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DO METABOLISMO ENERGÉTICO**

A nNOS é uma das isoformas da enzima que sintetiza o óxido nítrico (NO) (Schuman e Madison 1994), um potente neurotransmissor simpatoinibitório que atua em áreas cerebrais como o PVN (Zhang e Patel 1998; Li e Patel 2003; Sharma *et al.* 2011; Zheng *et al.* 2011; Martins-Pinge *et al.* 2012) e a RVLM (Zanzinger *et al.* 1995; Kishi *et al.* 2001; Kishi *et al.* 2003). Estudos mostram que um prejuízo na liberação de NO (Li e Patel 2003) via redução da atividade da nNOS no PVN (Sharma *et al.* 2011) está relacionado com a maior simpatoexcitação na insuficiência cardíaca congestiva. Por outro lado, alguns estudos mostram que a expressão gênica ou proteica de isoformas que sintetizam o NO pode variar de acordo com o estágio evolutivo da hipertensão arterial ou com o modelo de indução de hipertensão (Clavier *et al.* 1994; Plochocka-Zulinska e Krukoff 1997).

Estudos também sugerem que o NO participe do controle barorreflexo, no entanto seus efeitos ainda não estão completamente elucidados. A liberação de NO no NTS pode tanto facilitar o controle barorreflexo da FC (Hirooka *et al.* 2003), e que este efeito é, pelo menos em parte, pela síntese do NO via nNOS (Talman e Dragon 2004), como também pode promover um efeito inibitório (Paton *et al.* 2001; Waki *et al.* 2003) ou mesmo que o mesmo não modula o controle barorreflexo neste núcleo (Zanzinger *et al.* 1995). Por outro lado, a facilitação da síntese de NO na RVLM, via nNOS, melhora o controle barorreflexo da FC em animais com insuficiência cardíaca congestiva (Wang *et al.* 2003). De forma diferente, na CVLM, o bloqueio inespecífico da síntese de NO facilita o controle barorreflexo da FC, ao passo que a maior disponibilidade de NO reduz a bradicardia barorreflexa, sugerindo que o NO exerça uma modulação inibitória sobre o controle barorreflexo da FC neste núcleo (de Castro *et al.* 2012).

Evidências recentes mostram que o NO também participa da regulação do balanço energético por atuar sobre a atividade de neurônios hipotalâmicos (Morley e Flood 1991; Morley *et al.* 1999; Gaskin *et al.* 2003; Canabal *et al.* 2007). Enquanto o aumento dos níveis séricos de leptina reduz o peso corporal, a ingestão alimentar e a atividade da NOS no hipotálamo, a administração ICV aguda de NPY aumenta a atividade desta enzima nesta região (Morley *et al.* 1999). Animais alimentados com dieta hiperlipídica apresentam menor expressão da nNOS no VMH, no entanto, são mais sensíveis ao efeito da inibição da NOS sobre o ganho de peso e ingestão alimentar, sugerindo um papel do NO na hiperfagia e obesidade induzida pela dieta palatável (Sadler e Wilding 2004). Glicose, leptina e insulina modulam a atividade da nNOS em cultura de neurônios glicossensíveis do VMH (Canabal *et al.* 2007). A maior atividade da enzima nNOS em núcleos hipotalâmicos também está relacionada com a redução da sensibilidade hepática à insulina, redução no conteúdo hepático de glicogênio e maior produção hepática de glicose durante o aumento sérico de TAG - estas alterações parecem estar relacionadas, pelo menos em parte, a um prejuízo na ativação parassimpática sobre o tecido hepático (Marsollier *et al.* 2009).

O receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) é um tipo de receptor ionotrópico do neurotransmissor excitatório glutamato (Mayer *et al.* 1984). A subunidade NR1 é essencial para o funcionamento adequado do receptor NMDA – o que torna a expressão desta subunidade uma estratégia interessante para a avaliação de receptores NMDA funcionais (Furukawa *et al.* 2005; Kohr 2006). Estudos mostram um papel importante da ativação glutamatérgica no PVN, via NMDA, na maior simpatoexcitação observada na hipertensão arterial (Li e Pan 2007) e insuficiência cardíaca (Li e Patel 2003; Zheng *et al.* 2011). Por outro lado, o glutamato é proposto como o principal neurotransmissor liberado pelas aferências barorreceptoras, ativando neurônios de segunda ordem no NTS (Talman *et al.* 1980; Guyenet *et al.* 1987; Dampney 1994; Ohta e Talman 1994). Estudos mostram que a resposta reflexa



bradicárdica decorrente do estímulo dos baroreceptores depende da ativação de receptores NMDA no NTS (Chan *et al.* 1998; Canesin *et al.* 2000; Frigero *et al.* 2000; Machado 2001).

A atividade do receptor NMDA também participa da regulação do balanço energético em núcleos hipotalâmicos (Stanley *et al.* 1993; Stanley *et al.* 1996; Lee e Stanley 2005; Doane *et al.* 2007) e bulbares (Lam *et al.* 2010; Yue *et al.* 2012). No hipotálamo lateral (HL), a atividade glutamatérgica endógena, via receptor NMDA, estimula a ingestão alimentar (Stanley *et al.* 1993; Stanley *et al.* 1996). Além disso, o bloqueio prévio do receptor NMDA previne o aumento na ingestão alimentar induzida pela microinjeção de NPY (Lee e Stanley 2005) ou orexina-A (Doane *et al.* 2007) na região perifornical do HL. Por outro lado, a ativação do receptor NMDA na região dorsomedial do bulbo encefálico (complexo dorso-vagal) reduz a produção hepática de glicose (Lam *et al.* 2010) e a liberação hepática de VLDL (Yue *et al.* 2012).

Estudos fisiológicos e neuroanatômicos mostram uma interação complexa entre glutamato e NO em diferentes regiões cerebrais relacionadas ao controle cardiovascular, no entanto ainda não completamente elucidada (Talman *et al.* 2001; Lin e Talman 2002; Lin *et al.* 2004; Sharma *et al.* 2011; Zheng *et al.* 2011; Martins-Pinge *et al.* 2012). O influxo de  $Ca^{2+}$  decorrente da ativação do receptor NMDA pode estimular a atividade da NOS e consequentemente aumentar a liberação de NO por ativar o complexo  $Ca^{2+}$ / calmodulina (Garthwaite 1991). O NO por sua vez, pode mediar a ativação pós-sináptica inibitória mediada pela ativação do NMDA (Bains e Ferguson 1997), ou reduzir a atividade do receptor NMDA como um mecanismo de feedback negativo (Schuman e Madison 1994). O NO também modula tonicamente a atividade glutamatérgica no PVN (Li *et al.* 2001; Zheng *et al.* 2011; Martins-Pinge *et al.* 2012). No entanto, estudos também mostram que a resposta depressora decorrente da microinjeção de glutamato no NTS envolve a ativação da nNOS (Talman *et al.* 2001), bem como a resposta depressora e bradicárdica induzida pela maior produção de NO no NTS é atenuada pelo bloqueio de receptores glutamatérgicos neste núcleo (Lo *et al.* 1997).

Um número crescente de evidências sugere que, pelo menos em parte, os efeitos mediados por alterações em curto prazo dos níveis de Ang-(1-7) no hipotálamo sejam via maior liberação de NO (Gironacci *et al.* 2000; Gironacci *et al.* 2004; Cerrato *et al.* 2012). No entanto, pouco foi elucidado sobre a interação Ang-(1-7) e nNOS. Estudo recente mostra que, embora a Ang-(1-7) aumente a expressão de nNOS e a atividade da NOS na área hipotalâmica anterior de SHR adultos, este peptídeo reduz a atividade da NOS nesta região durante o estágio pré-hipertenivo (ratos jovens), sugerindo que os efeitos da Ang-(1-7) sobre a atividade da NOS pode variar de acordo com o estágio evolutivo da hipertensão arterial (Cerrato *et al.* 2012). Recentemente, também foi mostrado que a Ang-(1-7) hiperpolariza neurônios catecolaminérgicos por aumentar a corrente de K<sup>+</sup> voltagem-dependente, via maior liberação de NO pela nNOS, sugerindo que seja um dos possíveis mecanismos envolvidos com a redução da atividade simpática mediada pela Ang-(1-7) no SNC (Yang *et al.* 2011). Por outro lado, não há estudos na literatura que indiquem efeito da Ang-(1-7) sobre a transcrição gênica ou atividade do receptor NMDA.

---

## REFERÊNCIAS

- Abdulla, M. H., M. A. Sattar and E. J. Johns (2011). "The Relation between Fructose-Induced Metabolic Syndrome and Altered Renal Haemodynamic and Excretory Function in the Rat." *Int J Nephrol* 2011: 934659.
- Aguilera, G. and A. Kiss (1996). "Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and vasopressin secretion. Role of angiotensin II." *Adv Exp Med Biol* 396: 105-112.
- Alberti, K., P. Zimmet and J. Shaw (2006). "Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation." *Diabetic Medicine* 23(5): 469-480.
- Alonso-Galicia, M., M. W. Brands, D. H. Zappe and J. E. Hall (1996). "Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity." *Hypertension* 28(6): 1047-1054.
- Alzamora, A. C., R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2002). "Hypotensive effect of ANG II and ANG-(1-7) at the caudal ventrolateral medulla involves different mechanisms." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283(5): R1187-1195.
- Alzamora, A. C., R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2006). "Baroreflex modulation by angiotensins at the rat rostral and caudal ventrolateral medulla." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290(4): R1027-1034.
- Argilés, J. M. (1989). "The obese Zucker rat: a choice for fat metabolism 1968-1988: twenty years of research on the insights of the Zucker mutation." *Progress in lipid research* 28(1): 53.
- Asano, T., M. Fujishiro, A. Kushiya, Y. Nakatsu, M. Yoneda, H. Kamata and H. Sakoda (2007). "Role of phosphatidylinositol 3-kinase activation on insulin action and its alteration in diabetic conditions." *Biol Pharm Bull* 30(9): 1610-1616.

- Bader, M., J. Peters, O. Baltatu, D. N. Muller, F. C. Luft and D. Ganten (2001). "Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research." *J Mol Med (Berl)* 79(2-3): 76-102.
- Bains, J. S. and A. V. Ferguson (1997). "Nitric oxide regulates NMDA-driven GABAergic inputs to type I neurones of the rat paraventricular nucleus." *J Physiol* 499 ( Pt 3): 733-746.
- Baltatu, O., J. A. Silva, Jr., D. Ganten and M. Bader (2000). "The brain renin-angiotensin system modulates angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy." *Hypertension* 35(1 Pt 2): 409-412.
- Baltatu, O. C., L. A. Campos and M. Bader (2011). "Local renin-angiotensin system and the brain--a continuous quest for knowledge." *Peptides* 32(5): 1083-1086.
- Barretti, D. L., C. Magalhaes Fde, T. Fernandes, E. C. do Carmo, K. T. Rosa, M. C. Irigoyen, C. E. Negrao and E. M. Oliveira (2012). "Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain." *PLoS One* 7(10): e46114.
- Barringer, D. L. and R. D. Bunag (1989). "Uneven blunting of chronotropic baroreflexes in obese Zucker rats." *Am J Physiol* 256(2 Pt 2): H417-421.
- Basciano, H., L. Federico and K. Adeli (2005). "Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia." *Nutr Metab (Lond)* 2(1): 5.
- Becker, L. K., G. M. Etelvino, T. Walther, R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2007). "Immunofluorescence localization of the receptor Mas in cardiovascular-related areas of the rat brain." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(3): H1416-1424.
- Blendea, M. C., D. Jacobs, C. S. Stump, S. I. McFarlane, C. Ogrin, G. Bahtyiar, S. Stas, P. Kumar, Q. Sha, C. M. Ferrario and J. R. Sowers (2005). "Abrogation of oxidative stress improves insulin sensitivity in the Ren-2 rat model of tissue angiotensin II overexpression." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(2): E353-359.
- Block, C. H., R. A. Santos, K. B. Brosnihan and C. M. Ferrario (1988). "Immunocytochemical localization of angiotensin-(1-7) in the rat forebrain." *Peptides* 9(6): 1395-1401.

- Bray, G. A., S. J. Nielsen and B. M. Popkin (2004). "Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity." *Am J Clin Nutr* 79(4): 537-543.
- Brink, M., J. Wellen and P. Delafontaine (1996). "Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism." *J Clin Invest* 97(11): 2509-2516.
- Brito, J. O., K. Ponciano, D. Figueroa, N. Bernardes, I. C. Sanches, M. C. Irigoyen and K. De Angelis (2008). "Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats." *Braz J Med Biol Res* 41(9): 804-808.
- Britto, R. R., R. A. Santos, C. R. Fagundes-Moura, M. C. Khosla and M. J. Campagnole-Santos (1997). "Role of angiotensin-(1-7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats." *Hypertension* 30(3 Pt 2): 549-556.
- Brown, C. M., A. G. Dulloo, G. Yepuri and J. P. Montani (2008). "Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(3): R730-737.
- Brownell, K. D. and T. R. Frieden (2009). "Ounces of prevention--the public policy case for taxes on sugared beverages." *N Engl J Med* 360(18): 1805-1808.
- Bunag, R. D. and D. L. Barringer (1988). "Obese Zucker rats, though still normotensive, already have impaired chronotropic baroreflexes." *Clin Exp Hypertens A* 10 Suppl 1: 257-262.
- Caligiorne, S. M., A. Q. Silva, M. A. Fontes, J. R. Silva, O. Baltatu, M. Bader, R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2008). "Baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in rats with low brain angiotensinogen." *Neuropeptides* 42(2): 159-168.
- Cameron, A. J., J. E. Shaw and P. Z. Zimmet (2004). "The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 33(2): 351.

- Campagnole-Santos, M. J., D. I. Diz, R. A. Santos, M. C. Khosla, K. B. Brosnihan and C. M. Ferrario (1989). "Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats." *Am J Physiol* 257(1 Pt 2): H324-329.
- Campagnole-Santos, M. J., S. B. Heringer, E. N. Batista, M. C. Khosla and R. A. Santos (1992). "Differential baroreceptor reflex modulation by centrally infused angiotensin peptides." *Am J Physiol* 263(1 Pt 2): R89-94.
- Canabal, D. D., Z. Song, J. G. Potian, A. Beuve, J. J. McArdle and V. H. Routh (2007). "Glucose, insulin, and leptin signaling pathways modulate nitric oxide synthesis in glucose-inhibited neurons in the ventromedial hypothalamus." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292(4): R1418-1428.
- Canesin, R. O., L. G. Bonagamba and B. H. Machado (2000). "Bradycardic and hypotensive responses to microinjection of L-glutamate into the lateral aspect of the commissural NTS are blocked by an NMDA receptor antagonist." *Brain Res* 852(1): 68-75.
- Carlson, S. H., J. Shelton, C. R. White and J. M. Wyss (2000). "Elevated sympathetic activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats." *Hypertension* 35(1 Pt 2): 403-408.
- Cassis, L. A., D. E. Marshall, M. J. Fettingler, B. Rosenbluth and R. A. Lodder (1998). "Mechanisms contributing to angiotensin II regulation of body weight." *Am J Physiol* 274(5 Pt 1): E867-876.
- Cerrato, B. D., A. P. Frasca, P. Nakagawa, N. Longo-Carbajosa, C. Pena, C. Hocht and M. M. Gironacci (2012). "Angiotensin-(1-7) upregulates central nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats." *Brain Res* 1453: 1-7.
- Chan, J. Y., S. M. Yang and S. H. Chan (1998). "Mediation by N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors in the expression of Fos protein at the nucleus tractus solitarius in response to baroreceptor activation in the rat." *Neuroscience* 83(1): 93-105.

- Chappell, M. C., N. T. Pirro, A. Sykes and C. M. Ferrario (1998). "Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin-converting enzyme." *Hypertension* 31(1 Pt 2): 362-367.
- Cheung, G. W., A. Kokorovic, C. K. Lam, M. Chari and T. K. Lam (2009). "Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network." *Cell Metab* 10(2): 99-109.
- Chua, S. C., Jr., D. W. White, X. S. Wu-Peng, S. M. Liu, N. Okada, E. E. Kershaw, W. K. Chung, L. Power-Kehoe, M. Chua, L. A. Tartaglia and R. L. Leibel (1996). "Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr)." *Diabetes* 45(8): 1141-1143.
- Clavier, N., J. R. Tobin, J. R. Kirsch, M. Izuta and R. J. Traystman (1994). "Brain nitric oxide synthase activity in normal, hypertensive, and stroke-prone rats." *Stroke* 25(8): 1674-1677; discussion 1677-1678.
- Clement, K., C. Vaisse, N. Lahlou, S. Cabrol, V. Pelloux, D. Cassuto, M. Gormelen, C. Dina, J. Chambaz, J. M. Lacorte, A. Basdevant, P. Bougneres, Y. Lebouc, P. Froguel and B. Guy-Grand (1998). "A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction." *Nature* 392(6674): 398-401.
- Coleman, T. G. (1980). "Arterial baroreflex control of heart rate in the conscious rat." *Am J Physiol* 238(4): H515-520.
- Cunha, T. S., V. Farah, J. Paulini, M. Pazzine, K. M. Elased, F. K. Marcondes, M. Claudia Irigoyen, K. De Angelis, L. D. Mirkin and M. Morris (2007). "Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance." *Regul Pept* 139(1-3): 1-4.
- Cusi, K., K. Maezono, A. Osman, M. Pendergrass, M. E. Patti, T. Pratipanawatr, R. A. DeFronzo, C. R. Kahn and L. J. Mandarino (2000). "Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase-and MAP kinase-mediated signaling in human muscle." *Journal of Clinical Investigation* 105(3): 311-320.

- D'Angelo, G., J. D. Mintz, J. E. Tidwell, A. M. Schreihofner, D. M. Pollock and D. W. Stepp (2006). "Exaggerated cardiovascular stress responses and impaired beta-adrenergic-mediated pressor recovery in obese Zucker rats." *Hypertension* 48(6): 1109-1115.
- da Silva, B. A., C. Bjorbaek, S. Uotani and J. S. Flier (1998). "Functional properties of leptin receptor isoforms containing the gln-->pro extracellular domain mutation of the fatty rat." *Endocrinology* 139(9): 3681-3690.
- Dampney, R. A. (1994). "Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system." *Physiol Rev* 74(2): 323-364.
- De Angelis, K., D. D. Senador, C. Mostarda, M. C. Irigoyen and M. Morris (2012). "Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302(8): R950-957.
- de Castro, U. G., G. G. de Sousa, P. Machado Rdo, M. C. Isoldi, M. E. Silva, A. P. Nadu, L. E. Sousa, R. A. Santos, M. J. Campagnole-Santos and A. C. Alzamora (2012). "Nitric oxide at the CVLM is involved in the attenuation of the reflex bradycardia in renovascular hypertensive rats." *Nitric Oxide* 26(2): 118-125.
- de Kloet, A. D., E. G. Krause, D. H. Kim, R. R. Sakai, R. J. Seeley and S. C. Woods (2009). "The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition using captopril on energy balance and glucose homeostasis." *Endocrinology* 150(9): 4114-4123.
- de Kloet, A. D., E. G. Krause, K. A. Scott, M. T. Foster, J. P. Herman, R. R. Sakai, R. J. Seeley and S. C. Woods (2011). "Central angiotensin II has catabolic action at white and brown adipose tissue." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301(6): E1081-1091.
- de Kloet, A. D., E. G. Krause and S. C. Woods (2010). "The renin angiotensin system and the metabolic syndrome." *Physiol Behav* 100(5): 525-534.
- de Moura, M. M., R. A. dos Santos, M. J. Campagnole-Santos, M. Todiras, M. Bader, N. Alenina and A. S. Haibara (2010). "Altered cardiovascular reflexes responses in conscious Angiotensin-(1-7) receptor Mas-knockout mice." *Peptides* 31(10): 1934-1939.



- Dekker, M. J., Q. Su, C. Baker, A. C. Rutledge and K. Adeli (2010). "Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299(5): E685-694.
- Demigné, C., M. Bloch-Faure, N. Picard, H. Sabboh, C. Besson, C. Rémésy, V. Geoffroy, A.-T. Gaston, A. Nicoletti and A. Hagège (2006). "Mice chronically fed a westernized experimental diet as a model of obesity, metabolic syndrome and osteoporosis." *European journal of nutrition* 45(5): 298-306.
- Di Nardo, F., R. Burattini, C. E. Cogo, E. Faelli and P. Ruggeri (2009). "Age-related analysis of insulin resistance, body weight and arterial pressure in the Zucker fatty rat." *Exp Physiol* 94(1): 162-168.
- Diz, D. I., M. A. Garcia-Espinosa, P. E. Gallagher, D. Ganten, C. M. Ferrario and D. B. Averill (2008). "Angiotensin-(1-7) and baroreflex function in nucleus tractus solitarii of (mRen2)<sup>27</sup> transgenic rats." *J Cardiovasc Pharmacol* 51(6): 542-548.
- Diz, D. I., J. A. Jessup, B. M. Westwood, S. M. Bosch, S. Vinsant, P. E. Gallagher and D. B. Averill (2002). "Angiotensin peptides as neurotransmitters/neuromodulators in the dorsomedial medulla." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29(5-6): 473-482.
- Doane, D. F., M. A. Lawson, J. R. Meade, C. M. Kotz and J. L. Beverly (2007). "Orexin-induced feeding requires NMDA receptor activation in the perifornical region of the lateral hypothalamus." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293(3): R1022-1026.
- Donoghue, M., F. Hsieh, E. Baronas, K. Godbout, M. Gosselin, N. Stagliano, M. Donovan, B. Woolf, K. Robison, R. Jeyaseelan, R. E. Breitbart and S. Acton (2000). "A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9." *Circ Res* 87(5): E1-9.
- Durham, H. A. and G. E. Truett (2006). "Development of insulin resistance and hyperphagia in Zucker fatty rats." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290(3): R652-658.

- Eckel, R. H., S. M. Grundy and P. Z. Zimmet (2005). "The metabolic syndrome." *The Lancet* 365(9468): 1415-1428.
- Edwards, A. V. and M. Silver (1970). "The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves." *J Physiol* 211(1): 109-124.
- Elliott, S. S., N. L. Keim, J. S. Stern, K. Teff and P. J. Havel (2002). "Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome." *Am J Clin Nutr* 76(5): 911-922.
- English, V. and L. Cassis (1999). "Facilitation of sympathetic neurotransmission contributes to angiotensin regulation of body weight." *J Neural Transm* 106(7-8): 631-644.
- Epstein, A. N., J. T. Fitzsimons and B. J. Rolls (1970). "Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat." *J Physiol* 210(2): 457-474.
- Erlich, Y. and T. Rosenthal (1995). "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on fructose induced hypertension and hyperinsulinaemia in rats." *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 22(1): S347-349.
- Farah, V., K. M. Elased, Y. Chen, M. P. Key, T. S. Cunha, M. C. Irigoyen and M. Morris (2006). "Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet." *Auton Neurosci* 130(1-2): 41-50.
- Farah, V., K. M. Elased and M. Morris (2007). "Genetic and dietary interactions: role of angiotensin AT1a receptors in response to a high-fructose diet." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(2): H1083-1089.
- Farooqi, I. S., T. Wangensteen, S. Collins, W. Kimber, G. Matarese, J. M. Keogh, E. Lank, B. Bottomley, J. Lopez-Fernandez, I. Ferraz-Amaro, M. T. Dattani, O. Ercan, A. G. Myhre, L. Retterstol, R. Stanhope, J. A. Edge, S. McKenzie, N. Lessan, M. Ghodsi, V. De Rosa, F. Perna, S. Fontana, I. Barroso, D. E. Undlien and S. O'Rahilly (2007). "Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor." *N Engl J Med* 356(3): 237-247.

- Fernando, R. N., J. Larm, A. L. Albiston and S. Y. Chai (2005). "Distribution and cellular localization of insulin-regulated aminopeptidase in the rat central nervous system." *J Comp Neurol* 487(4): 372-390.
- Filho, A. G., A. J. Ferreira, S. H. Santos, S. R. Neves, E. R. Silva Camargos, L. K. Becker, H. A. Belchior, M. F. Dias-Peixoto, S. V. Pinheiro and R. A. Santos (2008). "Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training." *Exp Physiol* 93(5): 589-598.
- Fontes, M. A., M. C. Martins Pinge, V. Naves, M. J. Campagnole-Santos, O. U. Lopes, M. C. Khosla and R. A. Santos (1997). "Cardiovascular effects produced by microinjection of angiotensins and angiotensin antagonists into the ventrolateral medulla of freely moving rats." *Brain Res* 750(1-2): 305-310.
- Frigero, M., L. G. Bonagamba and B. H. Machado (2000). "The gain of the baroreflex bradycardia is reduced by microinjection of NMDA receptor antagonists into the nucleus tractus solitarii of awake rats." *J Auton Nerv Syst* 79(1): 28-33.
- Funai, K. and G. D. Cartee (2009). "Inhibition of contraction-stimulated AMP-activated protein kinase inhibits contraction-stimulated increases in PAS-TBC1D1 and glucose transport without altering PAS-AS160 in rat skeletal muscle." *Diabetes* 58(5): 1096-1104.
- Furuhashi, M., N. Ura, H. Takizawa, D. Yoshida, N. Moniwa, H. Murakami, K. Higashiura and K. Shimamoto (2004). "Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity." *J Hypertens* 22(10): 1977-1982.
- Furukawa, H., S. K. Singh, R. Mancusso and E. Gouaux (2005). "Subunit arrangement and function in NMDA receptors." *Nature* 438(7065): 185-192.
- Gallagher, E. J., D. Leroith and E. Karnieli (2010). "Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome." *Mt Sinai J Med* 77(5): 511-523.
- Garthwaite, J. (1991). "Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system." *Trends Neurosci* 14(2): 60-67.

- Gaskin, F. S., S. A. Farr, W. A. Banks, V. B. Kumar and J. E. Morley (2003). "Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide." *Peptides* 24(6): 913-918.
- Giani, J. F., M. A. Mayer, M. C. Munoz, E. A. Silberman, C. Hocht, C. A. Taira, M. M. Gironacci, D. Turyn and F. P. Dominici (2009). "Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(2): E262-271.
- Giani, J. F., M. C. Munoz, M. A. Mayer, L. C. Veiras, C. Arranz, C. A. Taira, D. Turyn, J. E. Toblli and F. P. Dominici (2010). "Angiotensin-(1-7) improves cardiac remodeling and inhibits growth-promoting pathways in the heart of fructose-fed rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298(3): H1003-1013.
- Gironacci, M. M., H. P. Adamo, G. Corradi, R. A. Santos, P. Ortiz and O. A. Carretero (2011). "Angiotensin (1-7) induces MAS receptor internalization." *Hypertension* 58(2): 176-181.
- Gironacci, M. M., M. S. Valera, I. Yujnovsky and C. Pena (2004). "Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats." *Hypertension* 44(5): 783-787.
- Gironacci, M. M., M. Vatta, M. Rodriguez-Fermepin, B. E. Fernandez and C. Pena (2000). "Angiotensin-(1-7) reduces norepinephrine release through a nitric oxide mechanism in rat hypothalamus." *Hypertension* 35(6): 1248-1252.
- Gomes da Silva, A. Q., C. H. Xavier, M. J. Campagnole-Santos, S. M. Caligiorne, O. C. Baltatu, M. Bader, R. A. Santos and M. A. Fontes (2012). "Cardiovascular responses evoked by activation or blockade of GABA(A) receptors in the hypothalamic PVN are attenuated in transgenic rats with low brain angiotensinogen." *Brain Res* 1448: 101-110.
- Greenfield, J. R. and L. V. Campbell (2008). "Role of the autonomic nervous system and neuropeptides in the development of obesity in humans: targets for therapy?" *Curr Pharm Des* 14(18): 1815-1820.

- Grobe, J. L., K. Rahmouni, X. Liu and C. D. Sigmund (2013). "Metabolic rate regulation by the renin-angiotensin system: brain vs. body." *Pflugers Arch* 465(1): 167-175.
- Grobe, J. L., D. Xu and C. D. Sigmund (2008). "An intracellular renin-angiotensin system in neurons: fact, hypothesis, or fantasy." *Physiology (Bethesda)* 23: 187-193.
- Grundey, S. M. (2008). "Metabolic syndrome pandemic." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28(4): 629-636.
- Guimaraes, P. S., N. M. Santiago, C. H. Xavier, E. P. Velloso, M. A. Fontes, R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2012). "Chronic infusion of angiotensin-(1-7) into the lateral ventricle of the brain attenuates hypertension in DOCA-salt rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303(3): H393-400.
- Guyenet, P. G., T. M. Filtz and S. R. Donaldson (1987). "Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes." *Brain Res* 407(2): 272-284.
- Hainault, I., G. Nebout, S. Turban, B. Ardouin, P. Ferre and A. Quignard-Boulangé (2002). "Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282(1): E59-66.
- Harker, C. T., M. P. O'Donnell, B. L. Kasiske, W. F. Keane and S. A. Katz (1993). "The renin-angiotensin system in the type II diabetic obese Zucker rat." *J Am Soc Nephrol* 4(6): 1354-1361.
- Henriksen, E. J., S. Jacob, T. R. Kinnick, M. K. Teachey and M. Krekler (2001). "Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats." *Hypertension* 38(4): 884-890.
- Heringer-Walther, S., E. N. Batista, T. Walther, M. C. Khosla, R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2001). "Baroreflex improvement in shr after ace inhibition involves angiotensin-(1-7)." *Hypertension* 37(5): 1309-1314.
- Hilzendeger, A. M., D. A. Morgan, L. Brooks, D. Dellsperger, X. Liu, J. L. Grobe, K. Rahmouni, C. D. Sigmund and A. L. Mark (2012). "A brain leptin-renin angiotensin system

- interaction in the regulation of sympathetic nerve activity." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303(2): H197-206.
- Hirata, A. E., I. S. Andrade, P. Vaskevicius and M. S. Dolnikoff (1997). "Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake." *Braz J Med Biol Res* 30(5): 671-674.
- Hirooka, Y., T. Kishi, K. Sakai, H. Shimokawa and A. Takeshita (2003). "Effect of overproduction of nitric oxide in the brain stem on the cardiovascular response in conscious rats." *J Cardiovasc Pharmacol* 41 Suppl 1: S119-126.
- Hsieh, P. S. (2005). "Reversal of fructose-induced hypertension and insulin resistance by chronic losartan treatment is independent of AT2 receptor activation in rats." *J Hypertens* 23(12): 2209-2217.
- Huber, D. A. and A. M. Schreihofner (2010). "Attenuated baroreflex control of sympathetic nerve activity in obese Zucker rats by central mechanisms." *J Physiol* 588(Pt 9): 1515-1525.
- Huber, D. A. and A. M. Schreihofner (2011). "Altered regulation of the rostral ventrolateral medulla in hypertensive obese Zucker rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301(1): H230-240.
- Hutchinson, D. S. and T. Bengtsson (2006). "AMP-activated protein kinase activation by adrenoceptors in L6 skeletal muscle cells: mediation by alpha1-adrenoceptors causing glucose uptake." *Diabetes* 55(3): 682-690.
- Iida, M., T. Murakami, K. Ishida, A. Mizuno, M. Kuwajima and K. Shima (1996). "Substitution at codon 269 (glutamine --> proline) of the leptin receptor (OB-R) cDNA is the only mutation found in the Zucker fatty (fa/fa) rat." *Biochem Biophys Res Commun* 224(2): 597-604.
- Iyer, S. N., M. J. Katovich and M. K. Raizada (1996). "Changes in angiotensin AT1 receptor density during hypertension in fructose-fed rats." *Adv Exp Med Biol* 396: 49-58.

- Kalil, G. Z. and W. G. Haynes (2012). "Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications." *Hypertens Res* 35(1): 4-16.
- Kalupahana, N. S. and N. Moustaid-Moussa (2012). "The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance." *Obes Rev* 13(2): 136-149.
- Kamide, K., H. Rakugi, J. Higaki, A. Okamura, M. Nagai, K. Moriguchi, M. Ohishi, N. Satoh, M. L. Tuck and T. Ogihara (2002). "The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats." *Am J Hypertens* 15(1 Pt 1): 66-71.
- Kar, S., L. Gao, D. A. Belatti, P. L. Curry and I. H. Zucker (2011). "Central angiotensin (1-7) enhances baroreflex gain in conscious rabbits with heart failure." *Hypertension* 58(4): 627-634.
- Kasper, S. O., C. S. Carter, C. M. Ferrario, D. Ganten, L. F. Ferder, W. E. Sonntag, P. E. Gallagher and D. I. Diz (2005). "Growth, metabolism, and blood pressure disturbances during aging in transgenic rats with altered brain renin-angiotensin systems." *Physiol Genomics* 23(3): 311-317.
- Kasper, S. O., C. M. Ferrario, D. Ganten and D. I. Diz (2006). "Rats with low brain angiotensinogen do not exhibit insulin resistance during early aging." *Endocrine* 30(2): 167-174.
- Kim, B. and E. L. Feldman (2012). "Insulin resistance in the nervous system." *Trends Endocrinol Metab* 23(3): 133-141.
- Kishi, T., Y. Hirooka, Y. Kimura, K. Sakai, K. Ito, H. Shimokawa and A. Takeshita (2003). "Overexpression of eNOS in RVLM improves impaired baroreflex control of heart rate in SHRSP. Rostral ventrolateral medulla. Stroke-prone spontaneously hypertensive rats." *Hypertension* 41(2): 255-260.
- Kishi, T., Y. Hirooka, K. Sakai, H. Shigematsu, H. Shimokawa and A. Takeshita (2001). "Overexpression of eNOS in the RVLM causes hypotension and bradycardia via GABA release." *Hypertension* 38(4): 896-901.

- Kizer, J. S., C. B. Nemeroff and W. W. Youngblood (1977). "Neurotoxic amino acids and structurally related analogs." *Pharmacol Rev* 29(4): 301-318.
- Kohr, G. (2006). "NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution." *Cell Tissue Res* 326(2): 439-446.
- Kortner, G., O. Petrova, S. Vogt and I. Schmidt (1994). "Sympathetically and nonsympathetically mediated onset of excess fat deposition in Zucker rats." *Am J Physiol* 267(6 Pt 1): E947-953.
- Kouyama, R., T. Suganami, J. Nishida, M. Tanaka, T. Toyoda, M. Kiso, T. Chiwata, Y. Miyamoto, Y. Yoshimasa and A. Fukamizu (2005). "Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor." *Endocrinology* 146(8): 3481-3489.
- Krssak, M., A. Brehm, E. Bernroider, C. Anderwald, P. Nowotny, C. Dalla Man, C. Cobelli, G. W. Cline, G. I. Shulman, W. Waldhausl and M. Roden (2004). "Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes." *Diabetes* 53(12): 3048-3056.
- Lam, C. K., M. Chari, B. B. Su, G. W. Cheung, A. Kokorovic, C. S. Yang, P. Y. Wang, T. Y. Lai and T. K. Lam (2010). "Activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the dorsal vagal complex lowers glucose production." *J Biol Chem* 285(29): 21913-21921.
- Lee, M. A., M. Bohm, M. Paul, M. Bader, U. Ganten and D. Ganten (1996). "Physiological characterization of the hypertensive transgenic rat TGR(mREN2)27." *Am J Physiol* 270(6 Pt 1): E919-929.
- Lee, S. W. and B. G. Stanley (2005). "NMDA receptors mediate feeding elicited by neuropeptide Y in the lateral and perifornical hypothalamus." *Brain Res* 1063(1): 1-8.
- Lenkei, Z., M. Palkovits, P. Corvol and C. Llorens-Cortes (1997). "Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: a functional neuroanatomical review." *Front Neuroendocrinol* 18(4): 383-439.



- Li, D. P. and H. L. Pan (2007). "Glutamatergic inputs in the hypothalamic paraventricular nucleus maintain sympathetic vasomotor tone in hypertension." *Hypertension* 49(4): 916-925.
- Li, Y. F., W. G. Mayhan and K. P. Patel (2001). "NMDA-mediated increase in renal sympathetic nerve discharge within the PVN: role of nitric oxide." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281(6): H2328-2336.
- Li, Y. F. and K. P. Patel (2003). "Paraventricular nucleus of the hypothalamus and elevated sympathetic activity in heart failure: the altered inhibitory mechanisms." *Acta Physiol Scand* 177(1): 17-26.
- Lim, J. S., M. Mietus-Snyder, A. Valente, J. M. Schwarz and R. H. Lustig (2010). "The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(5): 251-264.
- Lin, L. H., R. H. Edwards, R. T. Fremeau, F. Fujiyama, T. Kaneko and W. T. Talman (2004). "Localization of vesicular glutamate transporters and neuronal nitric oxide synthase in rat nucleus tractus solitarii." *Neuroscience* 123(1): 247-255.
- Lin, L. H. and W. T. Talman (2002). "Coexistence of NMDA and AMPA receptor subunits with nNOS in the nucleus tractus solitarii of rat." *J Chem Neuroanat* 24(4): 287-296.
- Livak, K. J. and T. D. Schmittgen (2001). "Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>(-Delta Delta C(T))</sup> Method." *Methods* 25(4): 402-408.
- Lo, W. C., H. C. Lin, L. P. Ger, C. S. Tung and C. J. Tseng (1997). "Cardiovascular effects of nitric oxide and N-methyl-D-aspartate receptors in the nucleus tractus solitarii of rats." *Hypertension* 30(6): 1499-1503.
- Lobstein, T. and M. L. Frelut (2003). "Prevalence of overweight among children in Europe." *Obesity reviews* 4(4): 195-200.

- Ludwig, D. S., K. E. Peterson and S. L. Gortmaker (2001). "Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis." *The Lancet* 357(9255): 505-508.
- Machado, B. H. (2001). "Neurotransmission of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarius of awake rats." *Ann N Y Acad Sci* 940: 179-196.
- Marcus, Y., G. Shefer, K. Sasson, F. Kohen, R. Limor, O. Pappo, N. Nevo, I. Biton, M. Bach, T. Berkutzi, M. Fridkin, D. Benayahu, Y. Shechter and N. Stern (2012). "Angiotensin 1-7 as Means to Prevent the Metabolic Syndrome: Lessons From the Fructose-Fed Rat Model." *Diabetes*.
- Marino, J. S., Y. Xu and J. W. Hill (2011). "Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis." *Trends Endocrinol Metab* 22(7): 275-285.
- Mario, E. G., S. H. Santos, A. V. Ferreira, M. Bader, R. A. Santos and L. M. Botion (2012). "Angiotensin-(1-7) Mas-receptor deficiency decreases peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in adipocytes." *Peptides* 33(1): 174-177.
- Markewicz, B., G. Kuhmichel and I. Schmidt (1993). "Onset of excess fat deposition in Zucker rats with and without decreased thermogenesis." *Am J Physiol* 265(3 Pt 1): E478-486.
- Marsollier, N., N. Kassis, K. Mezghenna, M. Soty, X. Fioramonti, A. Lacombe, A. Joly, B. Pillot, C. Zitoun, J. Vilar, G. Mithieux, R. Gross, A. D. Lajoix, V. Routh, C. Magnan and C. Cruciani-Guglielmacci (2009). "Deregulation of hepatic insulin sensitivity induced by central lipid infusion in rats is mediated by nitric oxide." *PLoS One* 4(8): e6649.
- Martins-Pinge, M. C., P. J. Mueller, C. M. Foley, C. M. Heesch and E. M. Hasser (2012). "Regulation of arterial pressure by the paraventricular nucleus in conscious rats: interactions among glutamate, GABA, and nitric oxide." *Front Physiol* 3: 490.
- Mayer, M. A., J. F. Giani, C. Hocht, E. A. Silberman, M. C. Munoz, C. A. Taira, F. P. Dominici, A. M. Puyo and B. E. Fernandez (2010). "Centrally administered insulin potentiates the pressor response to angiotensin II." *Regul Pept* 163(1-3): 57-61.

- Mayer, M. A., C. Hocht, M. Gironacci, J. A. Opezco, C. A. Taira, B. E. Fernandez and A. M. Puyo (2008). "Hypothalamic angiotensinergic-noradrenergic systems interaction in fructose induced hypertension." *Regul Pept* 146(1-3): 38-45.
- Mayer, M. L., G. L. Westbrook and P. B. Guthrie (1984). "Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones." *Nature* 309(5965): 261-263.
- Mazen, I., M. El-Gammal, M. Abdel-Hamid, I. S. Farooqi and K. Amr (2011). "Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity." *Mol Genet Metab* 102(4): 461-464.
- Meierfrankenfeld, B., M. Abelenda, H. Jauker, M. Klingenspor, E. E. Kershaw, S. C. Chua, Jr., R. L. Leibel and I. Schmidt (1996). "Perinatal energy stores and excessive fat deposition in genetically obese (fa/fa) rats." *Am J Physiol* 270(4 Pt 1): E700-708.
- Miatello, R., M. Cruzado and N. Risler (2004). "Mechanisms of cardiovascular changes in an experimental model of syndrome X and pharmacological intervention on the renin-angiotensin-system." *Curr Vasc Pharmacol* 2(4): 371-377.
- Miller, A. W., J. J. Sims, A. Canavan, T. Hsu and M. R. Ujhelyi (1999). "Impaired vagal reflex activity in insulin-resistant rats." *J Cardiovasc Pharmacol* 33(5): 698-702.
- Minokoshi, Y., Y. Okano and T. Shimazu (1994). "Regulatory mechanism of the ventromedial hypothalamus in enhancing glucose uptake in skeletal muscles." *Brain Res* 649(1-2): 343-347.
- Mitchell, K. D., S. M. Jacinto and J. J. Mullins (1997). "Proximal tubular fluid, kidney, and plasma levels of angiotensin II in hypertensive ren-2 transgenic rats." *Am J Physiol* 273(2 Pt 2): F246-253.
- Morgan, D. A., E. A. Anderson and A. L. Mark (1995). "Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats." *Hypertension* 25(4 Pt 2): 834-838.

- Morley, J. E., M. M. Alshaher, S. A. Farr, J. F. Flood and V. B. Kumar (1999). "Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase: further evidence for a role of nitric oxide in feeding." *Peptides* 20(5): 595-600.
- Morley, J. E. and J. F. Flood (1991). "Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice." *Life sciences* 49(10): 707-711.
- Munoz, M. C., D. P. Argentino, F. P. Dominici, D. Turyn and J. E. Toblli (2006). "Irbesartan restores the in-vivo insulin signaling pathway leading to Akt activation in obese Zucker rats." *J Hypertens* 24(8): 1607-1617.
- Munoz, M. C., J. F. Giani, V. Burghi, M. A. Mayer, A. Carranza, C. A. Taira and F. P. Dominici (2012). "The Mas receptor mediates modulation of insulin signaling by angiotensin-(1-7)." *Regul Pept* 177(1-3): 1-11.
- Munoz, M. C., J. F. Giani, F. P. Dominici, D. Turyn and J. E. Toblli (2009). "Long-term treatment with an angiotensin II receptor blocker decreases adipocyte size and improves insulin signaling in obese Zucker rats." *J Hypertens* 27(12): 2409-2420.
- Murphy, A. J., J. P. Chin-Dusting, D. Sviridov and K. J. Woollard (2009). "The anti inflammatory effects of high density lipoproteins." *Curr Med Chem* 16(6): 667-675.
- Navarro-Cid, J., R. Maeso, F. Perez-Vizcaino, V. Cachofeiro, L. M. Ruilope, J. Tamargo and V. Lahera (1995). "Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat." *Hypertension* 26(6 Pt 2): 1074-1078.
- Ohta, H. and W. T. Talman (1994). "Both NMDA and non-NMDA receptors in the NTS participate in the baroreceptor reflex in rats." *Am J Physiol* 267(4 Pt 2): R1065-1070.
- Oliveira, D. R., R. A. Santos, G. F. Santos, M. Khosla and M. J. Campagnole-Santos (1996). "Changes in the baroreflex control of heart rate produced by central infusion of selective angiotensin antagonists in hypertensive rats." *Hypertension* 27(6): 1284-1290.

- 
- Osmond, J. M., J. D. Mintz, B. Dalton and D. W. Stepp (2009). "Obesity increases blood pressure, cerebral vascular remodeling, and severity of stroke in the Zucker rat." *Hypertension* 53(2): 381-386.
- Pamidimukkala, J. and B. S. Jandhyala (1996). "Evaluation of hemodynamics, vascular reactivity and baroreceptor compensation in the insulin resistant Zucker obese rats." *Clin Exp Hypertens* 18(8): 1089-1104.
- Pan, H. L. (2004). "Brain angiotensin II and synaptic transmission." *Neuroscientist* 10(5): 422-431.
- Paton, J. F., J. Deuchars, Z. Ahmad, L. F. Wong, D. Murphy and S. Kasparov (2001). "Adenoviral vector demonstrates that angiotensin II-induced depression of the cardiac baroreflex is mediated by endothelial nitric oxide synthase in the nucleus tractus solitarii of the rat." *J Physiol* 531(Pt 2): 445-458.
- Paul, M., A. Poyan Mehr and R. Kreutz (2006). "Physiology of local renin-angiotensin systems." *Physiol Rev* 86(3): 747-803.
- Paxinos, G. and C. Watson (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam ; Boston ; Academic Press/Elsevier.
- Penicaud, L., M. F. Berthault, J. Morin, M. Dubar, A. Ktorza and P. Ferre (1998). "Rilmnidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats." *J Hypertens Suppl* 16(3): S45-49.
- Perez-Tilve, D., S. M. Hofmann, J. Basford, R. Nogueiras, P. T. Pfluger, J. T. Patterson, E. Grant, H. E. Wilson-Perez, N. A. Granholm, M. Arnold, J. L. Trevaskis, A. A. Butler, W. S. Davidson, S. C. Woods, S. C. Benoit, M. W. Sleeman, R. D. DiMarchi, D. Y. Hui and M. H. Tschop (2010). "Melanocortin signaling in the CNS directly regulates circulating cholesterol." *Nat Neurosci* 13(7): 877-882.

- Phillips, M. S., Q. Liu, H. A. Hammond, V. Dugan, P. J. Hey, C. J. Caskey and J. F. Hess (1996). "Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat." *Nat Genet* 13(1): 18-19.
- Plochocka-Zulinska, D. and T. L. Krukoff (1997). "Increased gene expression of neuronal nitric oxide synthase in brain of adult spontaneously hypertensive rats." *Brain Res Mol Brain Res* 48(2): 291-297.
- Pocai, A., T. K. Lam, R. Gutierrez-Juarez, S. Obici, G. J. Schwartz, J. Bryan, L. Aguilar-Bryan and L. Rossetti (2005). "Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production." *Nature* 434(7036): 1026-1031.
- Porter, J. P., J. M. Anderson, R. J. Robison and A. C. Phillips (2003). "Effect of central angiotensin II on body weight gain in young rats." *Brain Res* 959(1): 20-28.
- Porter, J. P. and K. R. Potratz (2004). "Effect of intracerebroventricular angiotensin II on body weight and food intake in adult rats." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2): R422-428.
- Putnam, K., R. Shoemaker, F. Yiannikouris and L. A. Cassis (2012). "The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(6): H1219-1230.
- Rajasekar, P. and C. V. Anuradha (2007). "Fructose-induced hepatic gluconeogenesis: effect of L-carnitine." *Life Sci* 80(13): 1176-1183.
- Ribeiro, J. M., R. A. Santos, J. B. Pesquero, M. Bader and E. M. Krieger (2005). "Autonomic control in rats with overactivity of tissue renin-angiotensin or kallikrein-kinin system." *Regul Pept* 129(1-3): 155-159.
- Ribeiro, R. T., W. W. Lutt, D. J. Legare and M. P. Macedo (2005). "Insulin resistance induced by sucrose feeding in rats is due to an impairment of the hepatic parasympathetic nerves." *Diabetologia* 48(5): 976-983.

- Rice, G. I., D. A. Thomas, P. J. Grant, A. J. Turner and N. M. Hooper (2004). "Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism." *Biochem J* 383(Pt 1): 45-51.
- Rosen, P., P. Ohly and H. Gleichmann (1997). "Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat." *J Hypertens Suppl* 15(1): S31-38.
- Rosenblum, C. I., M. Tota, D. Cully, T. Smith, R. Collum, S. Qureshi, J. F. Hess, M. S. Phillips, P. J. Hey, A. Vongs, T. M. Fong, L. Xu, H. Y. Chen, R. G. Smith, C. Schindler and L. H. Van der Ploeg (1996). "Functional STAT 1 and 3 signaling by the leptin receptor (OB-R); reduced expression of the rat fatty leptin receptor in transfected cells." *Endocrinology* 137(11): 5178-5181.
- Ruggeri, P., A. Brunori, C. E. Cogo, D. Storace, F. Di Nardo and R. Burattini (2006). "Enhanced sympathetic reactivity associates with insulin resistance in the young Zucker rat." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291(2): R376-382.
- Rutledge, A. C. and K. Adeli (2007). "Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms." *Nutr Rev* 65(6 Pt 2): S13-23.
- Sadler, C. J. and J. P. Wilding (2004). "Reduced ventromedial hypothalamic neuronal nitric oxide synthase and increased sensitivity to NOS inhibition in dietary obese rats: further evidence of a role for nitric oxide in the regulation of energy balance." *Brain Res* 1016(2): 222-228.
- Sadri, P. and W. W. Lutt (1999). "Blockade of hepatic nitric oxide synthase causes insulin resistance." *Am J Physiol* 277(1 Pt 1): G101-108.
- Samuel, P., Q. Ali, R. Sabuhi, Y. Wu and T. Hussain (2012). "High Na intake increases renal angiotensin II levels and reduces expression of the ACE2-AT(2)R-MasR axis in obese Zucker rats." *Am J Physiol Renal Physiol* 303(3): F412-419.

- Samuel, V. T. (2011). "Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance." *Trends Endocrinol Metab* 22(2): 60-65.
- Samuel, V. T., K. F. Petersen and G. I. Shulman (2010). "Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism." *Lancet* 375(9733): 2267-2277.
- Santiago, N. M., P. S. Guimaraes, R. A. Sirvente, L. A. Oliveira, M. C. Irigoyen, R. A. Santos and M. J. Campagnole-Santos (2010). "Lifetime overproduction of circulating Angiotensin-(1-7) attenuates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension-induced cardiac dysfunction and remodeling." *Hypertension* 55(4): 889-896.
- Santos, R. A. and A. J. Ferreira (2007). "Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(2): 122-128.
- Santos, R. A., A. J. Ferreira, S. V. Pinheiro, W. O. Sampaio, R. Touyz and M. J. Campagnole-Santos (2005). "Angiotensin-(1-7) and its receptor as a potential targets for new cardiovascular drugs." *Expert Opin Investig Drugs* 14(8): 1019-1031.
- Santos, R. A., A. C. Simoes e Silva, C. Maric, D. M. Silva, R. P. Machado, I. de Buhr, S. Heringer-Walther, S. V. Pinheiro, M. T. Lopes, M. Bader, E. P. Mendes, V. S. Lemos, M. J. Campagnole-Santos, H. P. Schultheiss, R. Speth and T. Walther (2003). "Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(14): 8258-8263.
- Santos, S. H., L. R. Fernandes, E. G. Mario, A. V. Ferreira, L. C. Porto, J. I. Alvarez-Leite, L. M. Botion, M. Bader, N. Alenina and R. A. Santos (2008). "Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism." *Diabetes* 57(2): 340-347.
- Santos, S. H., L. R. Fernandes, C. S. Pereira, A. L. Guimaraes, A. M. de Paula, M. J. Campagnole-Santos, J. I. Alvarez-Leite, M. Bader and R. A. Santos (2012). "Increased circulating angiotensin-(1-7) protects white adipose tissue against development of a proinflammatory state stimulated by a high-fat diet." *Regul Pept.*



- Schinke, M., O. Baltatu, M. Bohm, J. Peters, W. Rascher, G. Bricca, A. Lippoldt, D. Ganten and M. Bader (1999). "Blood pressure reduction and diabetes insipidus in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(7): 3975-3980.
- Schreihof, A. M., D. A. Mandel, S. C. Mobley and D. W. Stepp (2007). "Impairment of sympathetic baroreceptor reflexes in obese Zucker rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(4): H2543-2549.
- Schuman, E. M. and D. V. Madison (1994). "Nitric oxide and synaptic function." *Annu Rev Neurosci* 17: 153-183.
- Senanayake, P. D., A. Moriguchi, H. Kumagai, D. Ganten, C. M. Ferrario and K. B. Brosnihan (1994). "Increased expression of angiotensin peptides in the brain of transgenic hypertensive rats." *Peptides* 15(5): 919-926.
- Sesti, G. (2006). "Pathophysiology of insulin resistance." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 20(4): 665-679.
- Shah, A., Y. B. Oh, S. H. Lee, J. M. Lim and S. H. Kim (2012). "Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(11): H2372-2380.
- Sharma, N. M., H. Zheng, P. P. Mehta, Y. F. Li and K. P. Patel (2011). "Decreased nNOS in the PVN leads to increased sympathoexcitation in chronic heart failure: role for CAPON and Ang II." *Cardiovasc Res* 92(2): 348-357.
- Shimamura, M., H. Nakagami, T. Shimosato, T. Moritani, F. Nakagami, M. K. Osako, T. Miyake, H. Koriyama, H. Shimizu and R. Morishita (2011). "Irbesartan improves endothelial dysfunction, abnormal lipid profile, proteinuria and liver dysfunction in Zucker diabetic fatty rats independent of glucose and insulin levels." *Exp Ther Med* 2(5): 957-961.
- Shimazu, T. (1971). "Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. V. Activation of glycogen synthetase by vagal stimulation." *Biochim Biophys Acta* 252(1): 28-38.

- Shimazu, T. and A. Fukuda (1965). "Increased activities of glycogenolytic enzymes in liver after splanchnic-nerve stimulation." *Science* 150(3703): 1607-1608.
- Shimazu, T., M. Sudo, Y. Minokoshi and A. Takahashi (1991). "Role of the hypothalamus in insulin-independent glucose uptake in peripheral tissues." *Brain Res Bull* 27(3-4): 501-504.
- Silva, A. Q., R. A. Santos and M. A. Fontes (2005). "Blockade of endogenous angiotensin-(1-7) in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces renal sympathetic tone." *Hypertension* 46(2): 341-348.
- Silva, L. C., M. A. Fontes, M. J. Campagnole-Santos, M. C. Khosla, R. R. Campos, Jr., P. G. Guertzenstein and R. A. Santos (1993). "Cardiovascular effects produced by micro-injection of angiotensin-(1-7) on vasopressor and vasodepressor sites of the ventrolateral medulla." *Brain Res* 613(2): 321-325.
- Stanhope, K. L. and P. J. Havel (2008). "Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance." *Curr Opin Lipidol* 19(1): 16-24.
- Stanhope, K. L. and P. J. Havel (2009). "Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans." *J Nutr* 139(6): 1236S-1241S.
- Stanhope, K. L., J. M. Schwarz, N. L. Keim, S. C. Griffen, A. A. Bremer, J. L. Graham, B. Hatcher, C. L. Cox, A. Dyachenko, W. Zhang, J. P. McGahan, A. Seibert, R. M. Krauss, S. Chiu, E. J. Schaefer, M. Ai, S. Otokozawa, K. Nakajima, T. Nakano, C. Beysen, M. K. Hellerstein, L. Berglund and P. J. Havel (2009). "Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans." *J Clin Invest* 119(5): 1322-1334.
- Stanley, B. G., L. H. Ha, L. C. Spears and M. G. Dee, 2nd (1993). "Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole

- propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats." *Brain Res* 613(1): 88-95.
- Stanley, B. G., V. L. Willett, 3rd, H. W. Donias, M. G. Dee, 2nd and M. A. Duva (1996). "Lateral hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control." *Am J Physiol* 270(2 Pt 2): R443-449.
- Stepp, D. W., E. I. Boesen, J. C. Sullivan, J. D. Mintz, C. D. Hair and D. M. Pollock (2007). "Obesity augments vasoconstrictor reactivity to angiotensin II in the renal circulation of the Zucker rat." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(4): H2537-2542.
- Sudo, M., Y. Minokoshi and T. Shimazu (1991). "Ventromedial hypothalamic stimulation enhances peripheral glucose uptake in anesthetized rats." *Am J Physiol* 261(3 Pt 1): E298-303.
- Takaya, K., Y. Ogawa, N. Isse, T. Okazaki, N. Satoh, H. Masuzaki, K. Mori, N. Tamura, K. Hosoda and K. Nakao (1996). "Molecular cloning of rat leptin receptor isoform complementary DNAs--identification of a missense mutation in Zucker fatty (fa/fa) rats." *Biochem Biophys Res Commun* 225(1): 75-83.
- Talman, W. T. and D. N. Dragon (2004). "Transmission of arterial baroreflex signals depends on neuronal nitric oxide synthase." *Hypertension* 43(4): 820-824.
- Talman, W. T., D. N. Dragon, H. Ohta and L. H. Lin (2001). "Nitroxidergic influences on cardiovascular control by NTS: a link with glutamate." *Ann N Y Acad Sci* 940: 169-178.
- Talman, W. T., M. H. Perrone and D. J. Reis (1980). "Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers." *Science* 209(4458): 813-815.
- Tan, Z., J. Wu and H. Ma (2011). "Regulation of angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor by Ang-(1-7) in heart and kidney of spontaneously hypertensive rats." *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 12(4): 413-419.
- Tappy, L. and K. A. Le (2010). "Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity." *Physiol Rev* 90(1): 23-46.

- Teff, K. L., J. Grudziak, R. R. Townsend, T. N. Dunn, R. W. Grant, S. H. Adams, N. L. Keim, B. P. Cummings, K. L. Stanhope and P. J. Havel (2009). "Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses." *J Clin Endocrinol Metab* 94(5): 1562-1569.
- Tentolouris, N., G. Argyrakopoulou and N. Katsilambros (2008). "Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome." *Neuromolecular Med* 10(3): 169-178.
- Thorens, B. (2010). "Central control of glucose homeostasis: the brain--endocrine pancreas axis." *Diabetes Metab* 36 Suppl 3: S45-49.
- Timmermans, P. B., P. C. Wong, A. T. Chiu, W. F. Herblin, P. Benfield, D. J. Carini, R. J. Lee, R. R. Wexler, J. A. Saye and R. D. Smith (1993). "Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists." *Pharmacol Rev* 45(2): 205-251.
- Tipnis, S. R., N. M. Hooper, R. Hyde, E. Karran, G. Christie and A. J. Turner (2000). "A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase." *J Biol Chem* 275(43): 33238-33243.
- Toblli, J. E., M. C. Munoz, G. Cao, J. Mella, L. Pereyra and R. Mastai (2008). "ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats." *Obesity (Silver Spring)* 16(4): 770-776.
- Truett, G. E., J. A. Walker and R. B. Harris (2000). "A developmental switch affecting growth of fatty rats." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(6): R1956-1963.
- Turner, A. J. and N. M. Hooper (2002). "The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology." *Trends Pharmacol Sci* 23(4): 177-183.
- van den Hoek, A. M., C. van Heijningen, J. P. Schroder-van der Elst, D. M. Ouwens, L. M. Havekes, J. A. Romijn, A. Kalsbeek and H. Pijl (2008). "Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y induces hepatic insulin resistance via sympathetic innervation." *Diabetes* 57(9): 2304-2310.

- Varga, O., M. Harangi, I. A. Olsson and A. K. Hansen (2010). "Contribution of animal models to the understanding of the metabolic syndrome: a systematic overview." *Obes Rev* 11(11): 792-807.
- Veerasingham, S. J. and M. K. Raizada (2003). "Brain renin-angiotensin system dysfunction in hypertension: recent advances and perspectives." *Br J Pharmacol* 139(2): 191-202.
- Verma, S., S. Bhanot and J. H. McNeill (1999). "Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension." *Eur J Pharmacol* 373(2-3): R1-4.
- Wajchenberg, B. L. (2000). "Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome." *Endocrine reviews* 21(6): 697-738.
- Waki, H., S. Kasparov, L. F. Wong, D. Murphy, T. Shimizu and J. F. Paton (2003). "Chronic inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity in nucleus tractus solitarii enhances baroreceptor reflex in conscious rats." *J Physiol* 546(Pt 1): 233-242.
- Wang, Y., K. P. Patel, K. G. Cornish, K. M. Channon and I. H. Zucker (2003). "nNOS gene transfer to RVLM improves baroreflex function in rats with chronic heart failure." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285(4): H1660-1667.
- Wei, Y., S. E. Clark, E. M. Morris, J. P. Thyfault, G. M. Uptergrove, A. T. Whaley-Connell, C. M. Ferrario, J. R. Sowers and J. A. Ibdah (2008). "Angiotensin II-induced non-alcoholic fatty liver disease is mediated by oxidative stress in transgenic TG(mRen2)27(Ren2) rats." *J Hepatol* 49(3): 417-428.
- White, D. W., D. W. Wang, S. C. Chua, Jr., J. P. Morgenstern, R. L. Leibel, H. Baumann and L. A. Tartaglia (1997). "Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln --> Pro extracellular domain fatty mutation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(20): 10657-10662.
- Xie, H. and W. W. Lutt (1996). "Insulin resistance caused by hepatic cholinergic interruption and reversed by acetylcholine administration." *Am J Physiol* 271(3 Pt 1): E587-592.

- Yamamoto, R., H. Akazawa, H. Fujihara, Y. Ozasa, N. Yasuda, K. Ito, Y. Kudo, Y. Qin, Y. Ueta and I. Komuro (2011). "Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus." *Journal of Biological Chemistry* 286(24): 21458-21465.
- Yamashita, T., T. Murakami, M. Iida, M. Kuwajima and K. Shima (1997). "Leptin receptor of Zucker fatty rat performs reduced signal transduction." *Diabetes* 46(6): 1077-1080.
- Yang, R. F., J. X. Yin, Y. L. Li, M. C. Zimmerman and H. D. Schultz (2011). "Angiotensin-(1-7) increases neuronal potassium current via a nitric oxide-dependent mechanism." *Am J Physiol Cell Physiol* 300(1): C58-64.
- Yi, C. X., S. E. la Fleur, E. Fliers and A. Kalsbeek (2010). "The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism." *Biochim Biophys Acta* 1802(4): 416-431.
- Yoshida, T., L. Semprun-Prieto, R. D. Wainford, S. Sukhanov, D. R. Kapusta and P. Delafontaine (2012). "Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus." *Endocrinology* 153(3): 1411-1420.
- Yue, J. T., P. I. Mighiu, M. Naples, K. Adeli and T. K. Lam (2012). "Glycine normalizes hepatic triglyceride-rich VLDL secretion by triggering the CNS in high-fat fed rats." *Circ Res* 110(10): 1345-1354.
- Zanzinger, J., J. Czachurski and H. Seller (1995). "Effects of nitric oxide on sympathetic baroreflex transmission in the nucleus tractus solitarii and caudal ventrolateral medulla in cats." *Neurosci Lett* 197(3): 199-202.
- Zanzinger, J., J. Czachurski and H. Seller (1995). "Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide." *Am J Physiol* 268(4 Pt 2): R958-962.
- Zhang, K. and K. P. Patel (1998). "Effect of nitric oxide within the paraventricular nucleus on renal sympathetic nerve discharge: role of GABA." *Am J Physiol* 275(3 Pt 2): R728-734.

- 
- Zheng, H., X. Liu, Y. Li, N. M. Sharma and K. P. Patel (2011). "Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to the paraventricular nucleus reduces the enhanced glutamatergic tone in rats with chronic heart failure." *Hypertension* 58(5): 966-973.
- Zimmerman, M. C. (2011). "Angiotensin II and angiotensin-1-7 redox signaling in the central nervous system." *Curr Opin Pharmacol* 11(2): 138-143.
- Zimmet, P., K. G. M. Alberti, F. Kaufman, N. Tajima, M. Silink, S. Arslanian, G. Wong, P. Bennett, J. Shaw and S. Caprio (2007). "The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report." *Pediatric diabetes* 8(5): 299-306.
- ZUCKER, L. M. and T. F. ZUCKER (1961). "Fatty, a new mutation in the rat." *Journal of Heredity* 52(6): 275-278.