



Desenvolvimento e Caracterização de um Modelo Experimental de Obesidade por Injeção Subcutânea de Glutamato Monossódico em Ratos

Development and Characterization of an Experimental Model of Obesity by Subcutaneous Injection of Monosodium Glutamate in Rats

Pedro Henrique Teixeira Junqueira¹
Paulo Vinícius Meneghin¹,
André da Silva²
André Fernando Vieira³
Samuel Lima Silva⁴
Nilo Cesar do Vale Baracho⁵

¹Alunos do Programa de Desenvolvimento de Iniciação Científica do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

²Aluno do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

³Médico formado pela Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

⁴Aluno do 5º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

⁵Farmacêutico-bioquímico. Mestre em Fisiologia e Farmacologia. Professor Adjunto de Farmacologia e Bioquímica, Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt)

Apoio Financeiro do Programa de Desenvolvimento de Iniciação Científica – PDIC/DAMED da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Correspondência:

Pedro Henrique Teixeira Junqueira
Rua Sinhazinha Lisboa, nº 230 ap 203. São Vicente
CEP 37502-096 – Itajubá, MG
Tel.: (35) 99563959
E-mail: pedrowner@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Desenvolver e caracterizar um modelo experimental de obesidade em ratos. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 41 ratos da linhagem *Wistar*, recém-nascidos divididos em fêmeas e machos, nos respectivos grupos: controle, tratamento 4mg/g e tratamento 8mg/g, nos quais foram aplicadas injeções de soro fisiológico, glutamato monossódico a 4mg/g e a 8mg/g, respectivamente por via subcutânea, em dose única diária por via subcutânea pela manhã, durante os quatro primeiros dias de vida e acompanhados por 40 semanas. Após o tratamento, foram feitas análises laboratoriais (glicemia, colesterol total e frações e triglicérides) de medidas corporais (comprimento, peso e circunferência abdominal) e anatomopatológicas. **Resultados:** A análise dos parâmetros laboratoriais mostraram um aumento da glicemia e dos triglicérides e diminuição do HDL-colesterol. Houve alterações nas medidas corporais e IMC, sem alterar o perfil renal. Na análise histopatológica, foram observadas alterações inerentes à síndrome plurimetabólica, como esteatose hepática, aumento das ilhotas pancreáticas além de outros achados. **Conclusão:** A administração de glutamato monossódico em ratos nas doses de 4mg/g e 8mg/g foi capaz de induzir alterações em vários parâmetros laboratoriais e histopatológicos na determinação de síndrome metabólica e obesidade, sem obter uma relação direta entre dose e efeito esperado.

Palavras chave: Obesidade, glutamato monossódico, ratos

ABSTRACT

Objective: To develop and characterize an experimental model of obesity in rats. **Materials and Methods:** 41 *Wistar* rats, divided in newborn females and males in their respective groups: control, treatment, treatment 4mg/g 8mg / g, which received injections of saline, monosodium glutamate to 4 mg / g and 8 mg / g, respectively subcutaneously once daily subcutaneously in the morning during the first four days and followed for 40 weeks. After treatment, laboratory tests were performed (blood glucose, total cholesterol and triglycerides and fractions) of body measurements (length, weight and waist circumference) and pathological data. **Results:** Analysis of laboratory parameters showed an increase in blood glucose and triglycerides and decreased HDL-cholesterol. There were changes in BMI and body measurements, without changing the profile of impairment. Histopathology, changes were observed related to the metabolic syndrome, such as hepatic steatosis, increased pancreatic islets and other findings. **Conclusion:** The administration of monosodium glutamate in rats at doses of 4mg/g 8mg / g was able to induce changes in several laboratory and histopathological parameters in determining the metabolic syndrome and obesity, without obtaining a direct relationship between dose and effect expected

Key words: Obesity, glutamate monosodium, rats.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença que leva a uma série de complicações, entre elas distúrbios metabólicos e imunológicos e doenças cardiovasculares.^{1,2,3} Sua prevalência está aumentando assustadoramente, devido ao envelhecimento da população e alterações negativas no estilo de vida,⁴ e já atinge pelo menos 30% da população da América latina.^{5,6}

A obesidade, principalmente a do tipo visceral, se associa a várias outras doenças, como o aumento de risco cardiovascular, que pode culminar em infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, dentre outras. A perda de peso pode diminuir em até 50% a probabilidade de doença cardiovascular. Além disso, obesos tem duas vezes mais chance de serem hipertensos e a probabilidade de desenvolver diabetes é diretamente proporcional ao grau de obesidade; também predispõe a doenças articulares, decorrente do estresse físico de determinadas articulações, apnéia do sono, hiperandrogenismo e neoplasias de próstata, útero, mama e trato intestinal.^{1,2,7,8}

Existem poucos modelos experimentais que simulam as condições encontradas na obesidade e diabetes tipo II. Estes modelos são interessantes para investigar hipertensão, dislipidemias e intolerância a glicose.⁸

Os animais que desenvolvem obesidade de forma espontânea, e os geneticamente modificados são excelentes modelos, porém de custo elevado e difícil acesso. Particularmente, a obesidade induzida por drogas torna-se uma ferramenta interessante para simular condições experimentais em modelos animais, que podem ser extrapoladas para as condições humanas.⁹

Existem alguns trabalhos mostrando que a injeção subcutânea de glutamato monossódico em camundongos pode provocar alterações metabólicas compatíveis com o diabetes tipo II. Estas alterações incluem a obesidade, e como consequência a hiperglicemia, hiperinsulinemia, elevação dos lipídios séricos.⁸ Este modelo permite avaliar os efeitos da obesidade, hiperglicemia e dislipidemia ao longo do tempo de vida do animal, verificando assim as alterações em órgãos e tecidos decorrentes deste estado patológico.¹⁰

Baseado no pequeno número de modelos experimentais disponíveis que utilizam o glutamato monossódico para induzir as condições encontradas na obesidade, este estudo pretendeu avaliar a eficácia da aplicação subcutânea de glutamato monossódico, em duas doses distintas, em induzir obesidade e consequentemente, diabetes tipo II em ratos Wistar.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na sala de experimentação animal do Biotério e no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIt) e obedeceu à Lei Federal 11.974 e às orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pelo CEP, sob o protocolo número 041/07.

Foram utilizados 41 ratos da linhagem *Wistar*, recém-nascidos, oriundos do biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas com água e ração “*ad libitum*” e submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais foram divididos, aleatoriamente, em 06 grupos e receberam os tratamentos descritos abaixo, em dose única diária por via subcutânea (S.C), pela manhã, durante os quatro primeiros dias de vida e acompanhados por 40 semanas.¹¹⁻¹⁵

- Grupo 01 (Controle macho) – NaCl a 0,9% S.C - (n=6)
- Grupo 02 (Controle fêmea) – NaCl a 0,9% S.C - (n=8)
- Grupo 03 – machos, 4 mg/g de Glutamato monossódico S.C - (n=6)
- Grupo 04 – fêmeas, 4 mg/g de Glutamato monossódico S.C - (n=8)
- Grupo 05 – machos, 8 mg/g de Glutamato monossódico S.C - (n=5)
- Grupo 06 – fêmeas, 8 mg/g de Glutamato monossódico S.C - (n=8)

O glutamato monossódico foi administrado na forma de pó dissolvido em água.

É importante salientar que as doses do glutamato monossódico a serem utilizadas foram estipuladas após extensa análise de trabalhos publicados na literatura especializada, na qual os autores utilizaram a dose de 2mg/g em camundongos.⁵

Ao término do período experimental (último dia da 36ª semana), respeitando-se um período de jejum de 12 horas, os animais foram anestesiados com Ketamina(50mg/Kg)/Xylazina (25mg/Kg) por via intramuscular (IM) e submetidos à punção intracardiaca. O sangue colhido foi centrifugado em centrífuga clínica (Excelsa, Fanen) a 2000 rpm, durante 10 minutos e o soro obtido (+/-1 ml/rato) foi guardado em tubos fechados em congelador (-4° C), para as posteriores dosagens laboratoriais.

A eutanásia dos animais foi realizada com punção aspirativa do ventrículo esquerdo, após anestesia com Ketamina (50mg/Kg)/Xilazina (25mg/Kg) por via intramuscular.

Dosagens laboratoriais:

A glicemia de jejum foi dosada utilizando-se um Kit da marca LabTest que utiliza o método enzimático, através da reação da glicose oxidase. As absorvâncias foram determinadas por um espectrofotômetro da marca QUIMIS.

A dosagem de creatinina sérica foi realizada pelo método fotocolorimétrico, baseado na reação da creatinina com a solução de picrato em meio alcalino. A uréia sérica foi determinada pelo método enzimático da urease. Para a realização dessas dosagens foram utilizados Kits da marca LabTest.

O colesterol HDL da amostra foi dosado utilizando-se o Kit da marca Labtest (Liquiform-cat.13). A concentração de colesterol HDL foi determinada por espectrofotometria, com um espectrofotômetro da marca Quimis. As lipoproteínas de alta densidade foram separadas seletivamente através da precipitação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e muito baixa densidade (VLDL), com o reativo precipitante (sulfato de dextran e cloreto de Magnésio). Após centrifugação, o sobrenadante (HDL) foi separado e dosado com reativo de colesterol, para a determinação do colesterol HDL.

Os triglicérides foram dosados utilizando-se o Kit da marca Labtest (Liquiform-cat.87). A concentração dos triglicérides foi determinada por espectrofotometria, com um espectrofotômetro da marca Quimis. O kit em questão utiliza a metodologia enzimático-Trinder.

Preparação e análise histopatológica:

Após o procedimento de eutanásia, foi realizada uma incisão no abdome do animal para obter ampla exposição e proceder a retirada dos seguintes órgãos: fígado, rins e pâncreas. Após este procedimento, foram retirados dois segmentos de cada órgão citado, com cerca de 1mm de espessura cada, os quais foram colocados em formol tamponado a 10% por 4h.

Os exames histopatológicos foram realizados no laboratório de Patologia da FMI. Os materiais passaram por processo de preparação pela técnica habitual para inclusão em parafina. Após a inclusão, foram feitos três cortes de cada bloco, os quais foram corados pelas técnicas do PAS, HE e tricrômico de Masson. Posteriormente, as peças passaram por análise em microscópio óptico com aumentos de 40x, 100x, 400x e 1000x. A partir dos campos microscópicos, foram feitas coletas de imagens, passando pela fase de digitalização para estudo comparativo.

Análise de medida corporal:

Os animais foram submetidos, momento antes da eutanásia, a análise das medidas corporais que incluíram: comprimento (focinho a base da cauda), peso, circunferência abdominal, e posteriormente foi calculado o índice de Lee¹⁶, que equivale ao Índice de Massa Corporal (IMC) de humanos, com a fórmula:

$$\frac{\sqrt[3]{\text{peso}}}{\text{CNA}} \times 10$$

Onde CNA= Comprimento focinho-ânus

Análise estatística:

É importante salientar que o tamanho da amostra desejada era de 10 ratos por grupo (n=10), número obtido após análise de vários trabalhos referidos na literatura pesquisada. Porém, ao se manipular os filhotes muitas vezes estes eram rejeitados pela mãe e acabavam morrendo.¹¹⁻¹⁵

Na análise estatística foi utilizado o teste de Student, entre dois grupos independentes para a comparação dos grupos em cada momento, com o cálculo das estatísticas t e p.¹⁶ Foi utilizada análise de variância para comparação dos momentos em cada grupo, com o cálculo das estatísticas t e p. Nos casos em que p foi menor que 0,05 a estatística foi considerada significativa. Quando p situou-se entre 0,05 e 0,10 foi referida tendência à significância, onde p era a probabilidade de erroneamente concluir pela significância.¹⁷

RESULTADOS

A injeção de glutamato monossódico nos 4 primeiros dias de vida dos ratos produziu um aumento significativo da glicemia em ambos os sexos, principalmente na dosagem de 4mg/g, quando comparados ao grupo controle com p<0,05. No grupo glutamato 8mg/g os números não demonstraram significância, quando comparados ao grupo controle, p>0,1.

Na análise dos triglicerídeos observou-se uma significância na comparação entre os grupos controle e tratamento em ambos os sexos e dosagens (4mg/g e 8mg/g) p<0,05. Nas fêmeas, quando comparados os grupos tratamentos entre si, não foi observada significância p>0,1. Já nos machos, observou-se tendência a significância p<0,05.

Quanto ao HDL observou-se uma diminuição significativa dos níveis séricos nos grupos de tratamento com 8mg/g, quando comparados com o grupo controle e tendência à significância na comparação do tratamento 4mg/g com o controle, em ambos os sexos, respectivamente $p < 0,05$ e $0,05 < p < 0,1$. A comparação entre os grupos tratamentos não revelou um resultado significativo $p > 0,1$.

Na análise do perfil renal, tanto o tratamento com glutamato monossódico na dose de 4mg/g, quanto com 8mg/g, não produziram um aumento significativo de uréia e creatinina, quando comparados ao grupo controle, $p > 0,1$.

Os resultados das dosagens bioquímicas, na forma de média e desvio padrão, podem ser observados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Médias e desvio padrão das dosagens laboratoriais efetuadas nos machos dos grupos controle, tratamento 4mg/g e tratamento 8mg/g

Parâmetros	Controle	Tratamento 4mg/g	Tratamento 8mg/g
Glicemia (mg/dL)	181 ±13,26	242 ±28,84	199 ±42,17
Triglicérides (mg/dL)	153 ±36,61	199 ±11,71	207 ±22,33
HDL-colesterol (mg/dL)	51 ±12,94	38 ±2,88	34 ±2,00
Uréia (mg/dL)	26 ±6,37	27 ±2,09	31 ±7,41
Creatinina sérica (mg/dL)	0,61 ±0,16	0,83 ±0,24	0,71 ±0,16

Tabela 2 - Médias e desvio padrão das dosagens laboratoriais efetuadas nas fêmeas dos grupos controle, tratamento 4mg/g e tratamento 8mg/g

Parâmetros	Controle	Tratamento 4mg/g	Tratamento 8mg/g
Glicemia (mg/dL)	169 ±15,68	226 ±33,76	196 ±47,48
Triglicérides (mg/dL)	122 ±8,42	264 ±15,75	289 ±28,53
HDL-colesterol (mg/dL)	49 ±10,19	41 ±3,46	40 ±5,87
Uréia (mg/dL)	27 ±5,06	22 ±3,70	28 ±8,80
Creatinina sérica (mg/dL)	0,65 ±0,20	0,57 ±0,22	0,65 ±0,28

Nos parâmetros de medida corporal, a obtenção dos resultados se mostrou significativa em diversas comparações. No comprimento, foi observada uma peculiaridade inerente ao método: os ratos que receberam tratamento com glutamato monossódico tiveram seu comprimento diminuído de forma anômala entre os sexos. Entre os machos houve uma maior diminuição do comprimento dos animais que receberam tratamento com 8mg/g de glutamato monossódico, quando comparados aos do grupo

controle $p < 0,05$, assim como na comparação dos grupos tratamento entre si (4mg/g vs 8mg/g) com $p < 0,05$. Fato que não ocorreu nos animais que receberam tratamento com glutamato 4mg/g, quando comparado ao grupo controle. Nas fêmeas, o tratamento com glutamato monossódico na dose de 4mg/g foi capaz de diminuir o comprimento dos animais de forma significativa, quando comparado ao grupo controle $p < 0,05$ e no grupo que recebeu glutamato monossódico na dose de 8mg/g

houve uma tendência à significância $0,05 < p < 0,1$, se comparado ao grupo controle. A comparação do comprimento dos animais dos dois grupos de tratamento não mostrou diferenças significativas $p > 0,1$.

No peso foi encontrada significância na comparação entre o grupo controle e o grupo tratamento de 8mg/g, e tendência à significância na comparação do grupo controle com o grupo tratamento 4mg/g, em ambos os sexos. Na comparação entre os grupos tratamento não houve diferenças significativas nos machos, mas observou-se uma relação dose/efeito no grupo das fêmeas, com diferenças significativas entre os dois tratamentos $p < 0,01$. Com isso, obteve-se um IMC que se elevou, com exceção do grupo tratamento 4mg/g, em ambos os sexos. Nos machos, a comparação entre o grupo controle e tratamento 8mg/g apresentou diferença significativa com $p < 0,05$ e nas fêmeas, altamente significativa com $p < 0,01$. Na comparação entre os 2 grupos de tratamento

também se obteve resultados significantes nos machos $p < 0,05$ e altamente significantes nas fêmeas, com $p < 0,01$.

Quanto à circunferência abdominal, nos machos observou-se resultados significantes na comparação entre os grupos controle e tratamento (tanto 4mg/g, quanto 8mg/g) apresentando $p < 0,05$. A relação tratamento 4mg/g e 8mg/g não se mostrou significativa $p > 0,1$ para este parâmetro. Nas fêmeas, os resultados apontaram significância na comparação do grupo controle com o grupo tratamento 4mg/g ($p < 0,05$) e altamente significante na comparação com o grupo tratamento 8mg/g ($p < 0,01$), assim como produziu significância entre os 2 grupos de tratamento com $p < 0,05$.

Todos os parâmetros relacionados as medidas corporais, bem como as análises anatomopatológicas foram descritos na forma de média e desvio padrão e apresentados nas tabelas 3 a 10.

Tabela 3 - Médias dos valores de medida corporal de machos dos grupos controle, tratamento 4mg/g e tratamento 8mg/g

Parâmetros	Controle	Tratamento 4mg/g	Tratamento 8mg/g
Cintura abdominal (cm)	18,50 ±0,63	22,75 ±1,17	23,50 ±2,06
Comprimento (cm)	26,58 ±1,11	25,51 ±0,87	23,00 ±0,93
Peso (g)	472,33 ±29,54	436,36 ±23,13	401,60 ±23,80
IMC	0,66 ±0,03	0,66 ±0,20	0,75 ±0,07

Tabela 4 - Médias dos valores de medida corporal de fêmeas dos grupos controle, tratamento 4mg/g e tratamento 8mg/g

Parâmetros	Controle	Tratamento 4mg/g	Tratamento 8mg/g
Cintura abdominal (cm)	15,31 ±0,79	19,56 ±1,08	21,08 ±1,11
Comprimento (cm)	21,50 ±0,53	19,93 ±0,77	20,68 ±1,86
Peso (g)	273,25 ±30,72	247,00 ±14,73	392,25 ±56,84
IMC	0,58 ±0,05	0,61 ±0,06	0,91 ±0,09

Tabela 5 - Achados de peças anatomopatológicas de pâncreas em machos

Grupos	Achados anatomopatológicos	Amostras
Controle Macho (n=6)	Estrutura Preservada	6
Tratamento 4mg/g (n=5)	Estrutura Preservada	5
Tratamento 8mg/g (n=3)	Estrutura Preservada	3

Tabela 6 - Achados de peças anatomopatológicas de pâncreas em fêmeas

Grupos	Achados anatomopatológicos	Amostras
Controle (n=8)	Estrutura Preservada	8
Tratamento 4mg/g (n=8)	Estrutura Preservada	8
Tratamento 8mg/g (n=8)	Estrutura Preservada	4
	Aparente aumento das ilhotas	4

Tabela 7 - Achados de peças anatomopatológicas de fígado em machos

Grupos	Achados anatomopatológicos	Amostras
Controle (n=6)	Estrutura preservada	3
	Esteatose Focal	3
Tratamento 4mg/g (n=5)	Esteatose Focal	5
Tratamento 8mg/g (n=3)	Estrutura preservada	1
	Esteatose Difusa	2

Tabela 8 - Achados de peças anatomopatológicas de fígado em fêmeas

Grupos	Achados anatomopatológicos	Amostras
Controle (n=8)	Estrutura preservada	6
	Esteatose focal	2
Tratamento 4mg/g (n=8)	Esteatose Focal	4
	Esteatose + Hiperemia	2
	Congestão Portal	2
Tratamento 8mg/g (n=8)	Estrutura preservada	1
	Esteatose focal	6
	Congestão Portal	1

Tabela 9 - Achados de peças anatomopatológicas de rim em machos

Grupos	Achados Anatomopatológicos	Amostras
Controle (n=6)	Estrutura Preservada	5
	Pseudo tireoidização glomerular	1
Machos tratamento 4mg/g (n=5)	Estrutura Preservada	1
	Hiperemia	4
Machos tratamento 8mg/g (n=3)	Estrutura Preservada	1
	Hiperemia	2

Tabela 10 - Achados de peças anatomopatológicas de rim em fêmeas

Grupos	Achados Anatomopatológicos	Amostras
Controle (n=8)	Estrutura Preservada	8
Fêmea tratamento 4mg/g (n=8)	Estrutura Preservada	2
	Hiperemia	6
Fêmeas tratamento 8mg/g (n=8)	Estrutura Preservada	2
	Hiperemia	3
	Hialinização Glomerular	3

Uma alteração anatômica observada foi o não desenvolvimento da cauda em 12 animais: 5 do grupo tratamento 4mg/g (3 fêmeas e 2 machos) e 7 do grupo tratamento 8mg/g (4 fêmeas e 3 machos), fato não ocorrido no grupo

controle. Tais alterações foram ilustradas por meio de fotografias que evidenciam alterações corpóreas compatíveis com obesidade, baixa estatura e ausência de cauda nos animais dos grupos tratamento (Figuras 1 e 2).



Figura 1 – Foto ilustrativa dos ratos machos antes da eutanásia. (A) Animal macho do grupo controle; (B) Animal macho do grupo tratado com glutamato monossódico na dose de 8mg/g



Figura 2 - Foto ilustrativa dos ratos fêmeas antes da eutanásia. (A) Animal fêmea do grupo controle. (B) Animal fêmea do grupo tratado com glutamato monossódico na dose de 8mg/g, sem a cauda

As alterações anatomopatológicas foram ilustradas por meio de fotografias e estão apresentadas nas Figuras 3 a 6.

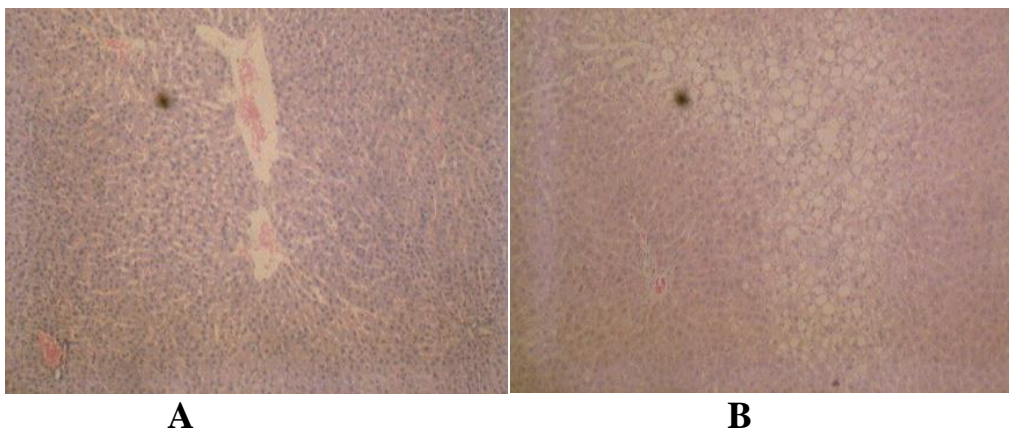


Figura 3 - Microscopia de fígado de rato. (A) Estrutura preservada; (B) Esteatose focal

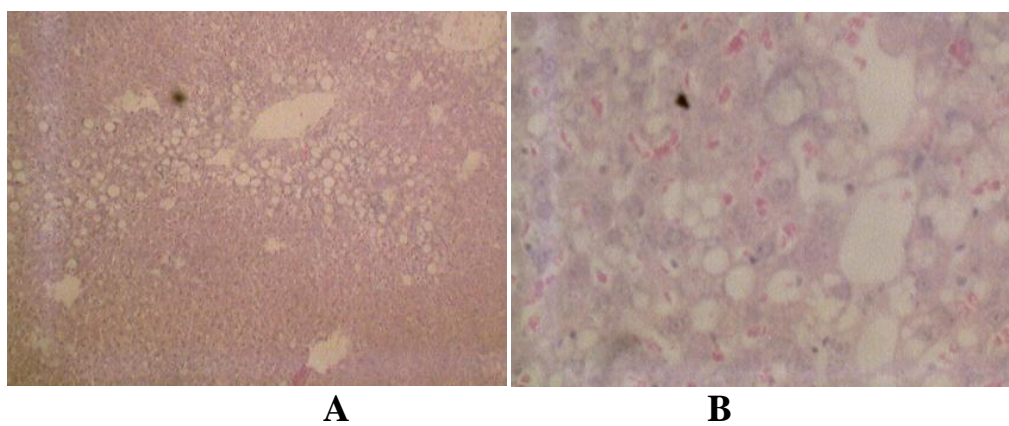


Figura 4: Microscopia de fígado de rato. (A) Esteatose difusa; (B) Esteatose e hiperemia

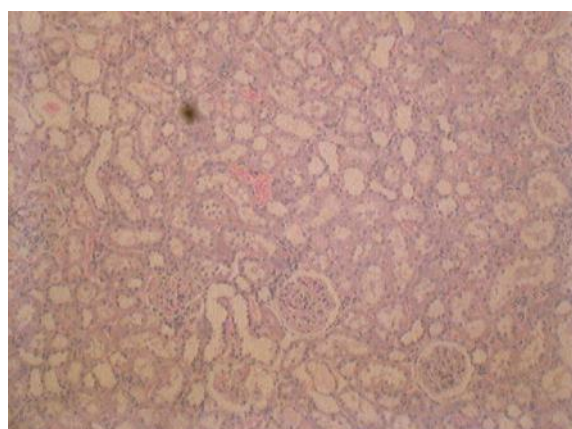


Figura 5 - Microscopia de um rim de rato com estrutura preservada

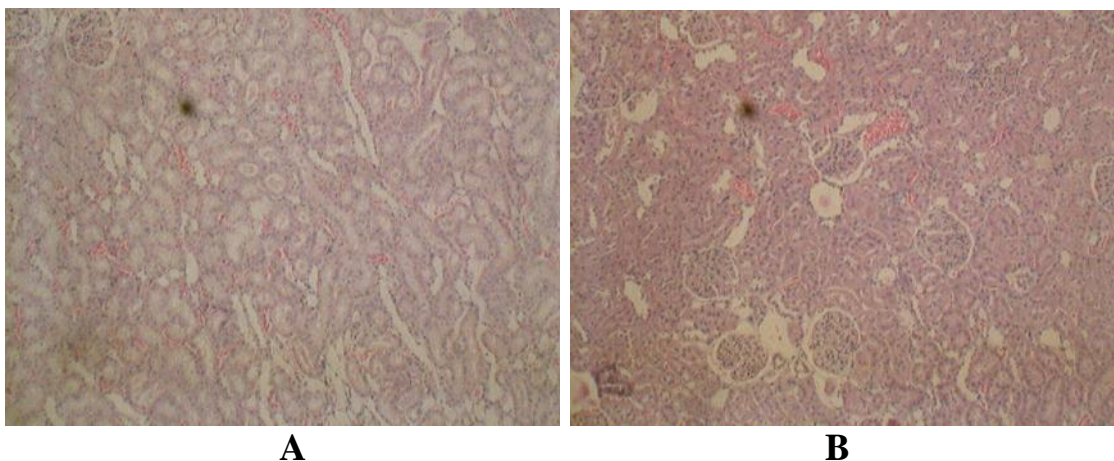


Figura 6 - Microscopia de um rim de rato. (A) Com pseutireoidização glomerular (B) Com hiperemia

DISCUSSÃO

Os dados obtidos mostraram alterações tanto qualitativas, como quantitativas na maioria dos parâmetros avaliados. Curiosamente, o grupo tratamento 4mg/g, comparado com o grupo controle, obteve um aumento expressivo nos níveis séricos de glicose, o que indica uma resistência à insulina, levando a crer que alterações metabólicas importantes tenham ocorrido nos animais. Nagata *et al* descreveram em seu artigo um quadro semelhante, com hiperinsulinismo e desenvolvimento do diabetes.^{5,18}

Fato inusitado foi que administração de doses mais elevadas de glutamato monossódico não culminou no mesmo resultado, porém, observou-se que outros parâmetros foram alterados de maneira inversa, ou seja, se expressaram mais intensamente na dosagem de 8mg/g, fazendo acreditar que alterações complexas ocorram no organismo, não produzindo uma relação dose/efeito. Além disso, é sabido que uso conjugado dos anestésicos ketamina e xilazina promove glicogenólise hepática, podendo alterar assim, os níveis de glicose plasmática.¹⁹ No entanto, esta droga foi utilizada na mesma dosagem em todas as amostras.

O perfil lipídico foi avaliado através das dosagens de colesterol HDL e triglicérides, uma vez que o modelo experimental estudado apresenta um potencial significativo em desenvolver alterações compatíveis com a síndrome plurimetabólica. Na comparação global dos grupos avaliados, notou-se que tanto o HDL, como os triglicérides, seguiram um padrão esperado para a síndrome em questão, tendo o HDLc diminuído e os triglicérides aumentados nos grupos tratamento (4mg/g e 8mg/g), em comparação com o grupo controle.

Sabe-se que a resistência à insulina leva o organismo a aumentar a síntese de glicose hepática através de substratos lipídicos. Este mecanismo leva a um aumento dos ácidos graxos livres que, no fígado, aumentam a produção de glicose e triglicérides, associados a uma diminuição do HDL-colesterol.¹⁹

Não foram observados aumentos nos produtos nitrogenados, fato que pode ser explicado pelo comportamento destas substâncias na insuficiência renal, que só se elevam com o alto comprometimento renal, que ocorre de maneira tardia nas doenças crônicas que englobam a síndrome plurimetabólica.²⁰

Nas medidas corpóreas dos animais, foram encontradas várias alterações, entre elas, diminuição do comprimento, aumento do peso e da circunferência abdominal, revelando um aumento no IMC, fatos estes que não ocorreram em todos os grupos, variando conforme o sexo e entre os grupos tratamento, demonstrando a peculiaridade já relatada, não se revelando um fenômeno dose dependente. O único parâmetro que se pode afirmar haver uma relação dose dependente foi o IMC, mostrando que apesar dos valores isolados de comprimento, peso e circunferência apresentarem um espectro variado, aquele se mostrou relevante como um parâmetro objetivo para a obtenção de uma dose determinada para futuros experimentos, resultados que coincidiram em parte com a literatura, como no caso do índice de massa corporal e comprimento. No peso, observou-se uma concordância com Souza *et al*, quando utilizado a mesma dosagem (4mg/g), porém houve aumento do peso nas fêmeas tratadas com 8mg/g, se mostrando como um resultado inesperado.²¹

Os resultados anatomopatológicos revelaram alterações concordantes com a

literatura, com alterações dos órgãos estudados, como esteatose e congestão portal no fígado (lesões relacionadas ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular) e hipertrofia de ilhotas de Langerhans.⁵

O não desenvolvimento da cauda dos animais submetidos ao tratamento nos leva a crer que ocorreram alterações do metabolismo dos mesmos e não acidentes no sítio de infusão subcutânea e conseqüentemente, lesão nervosa, visto que, nenhum animal do grupo controle apresentou tais alterações.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos sugerem que a administração subcutânea de glutamato monossódico nas doses de 4 e 8mg/g foi capaz de alterar a glicemia, o perfil lipídico, e índices corpóreos de ratos Wistar na determinação de síndrome metabólica e diabetes. Efeitos variáveis em relação ao sexo e aos grupos experimentais ocorreram e não se pode estabelecer uma relação direta entre a dosagem e os efeitos esperados. Apesar disso, a obtenção destes resultados pode mostrar que é possível um modelo experimental que reproduza alterações relacionadas à síndrome metabólica, sendo necessários novos estudos para obtenção de relações mais concisas entre dosagens e resultados, possivelmente alterando ou a forma, método e tempo de aplicação, ou a quantidade administrada de glutamato monossódico.

REFERÊNCIAS

- Mariath AB, Grillo LP, Silva RO, Schmitz P, Campos IC, Medina JRP, et al. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(4):897-905.
- Saad MJA, Zanella MT, Ferreira SRG. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):161-2.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al, IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl.1):2-19.
- Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov 28;1084(1):1-29.
- Nagata M, Suzuki W, Lizuka S, Tabuchi M, Maruyama H, Takeda S, et al. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim*. 2006;55(2):109-15.
- Kassirer JS, Angell M. Losing weight – na ill-fated New Year's resolution. *N Engl J Med*. 1998;338:53-4.
- Hirsh J. The treatment of obesity with drugs. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:2-3.
- Gray FL. Current and potencia; drugs for treatment of obesity. *Endocrine Reviews*. 1999;20(6):805-75.
- Kempf K, Rose B, Herder C, Kleophas U, Martin S, Kolb H. Inflammation in metabolic syndrome and type 2 diabetes: impact of dietary glucose. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1084(1):30-48.
- Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):359-70.
- Watanabe ALC, Watanabe LM. Efeitos do Tenoxicam sobre a cicatrização da parede abdominal: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras*. 2005 mar./abr.; 20(2):140-3.
- Santos LOM, Biondo-Simões MLP, Machado APB, Matiocki Filho GR, Endo PC, Gruen GR, Cipriani VR, Mesquita LD. Effect of somatotropin on skin wound healing in rats. *Acta Cir Bras*. 2002 Jul/Aug.;17(4):220-4.
- Minossi JG, Leite CVS, Naresse LE, Rodrigues MAM, Angeleli AYO, Kobayasi S. Sodium diclofenac effect in abdominal wound healing in rats: histological, breaking strength e tissue collagen studies. *Acta Cir Bras*. 2001 Jul/Sept.;16(3):146-54.
- Martin DS, Haywood JR. Reduced GABA inhibition of sympathetic function in renal-wrapped hypertensive rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 2):1523-29.
- Zatz RA. Low-cost tail-cuff method for estimation of mean arterial pressure in conscious rats. *Lab Anim Sci*. 1990;42:198-201.
- Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between "Lee index" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol*. 1968; 40 (4): 527-8.
- Arango HG. Bioestatística: teórica e computacional: testes paramétrico. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 253-72.
- Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):177-89.

19. Machado EFA, Normand ACR, Nunes LAS, Brenzikofer R, Macedo DV. Effects of different general anesthetics on serum hemolysis and hepatic and muscular glycogenolysis in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:1035-8.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-S266.
21. Souza F, Marchesini JB, Campos ACL, Malafaia O, Monteiro OG, Ribeiro FB, et al. Efeito da vagotomia troncular em ratos injetados na fase neonatal com glutamato monossódico: estudo biométrico. *Acta Cir Bras.* 2001;16(1): 32-45.

Correspondência: Pedro Henrique Teixeira Junqueira Rua Sinhazinha Lisboa, nº 230 ap 203. São Vicente CEP 37502-096 – Itajubá, MG Tel.: (35) 99563959
E-mail: pedrowner@hotmail.com