

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MOBILIDADE DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS
LIPECTOMIA PARIETAL EM RATOS SUBMETIDOS À OBESIDADE
PELO GLUTAMATO MONOSSÓDICO**

FÁBIO DA SILVA PIMENTA

VILA VELHA-ES

JULHO/2017

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MOBILIDADE DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS
LIPECTOMIA PARIETAL EM RATOS SUBMETIDOS À OBESIDADE
PELO GLUTAMATO MONOSSÓDICO**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

FÁBIO DA SILVA PIMENTA

VILA VELHA-ES
JULHO/2017

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

P644m

Pimenta, Fábio da Silva.

Mobilidade dos tecidos adiposos brancos após lipectomia parietal em ratos submetidos à obesidade pelo glutamato monossódico. / Fábio da Silva Pimenta. – 2017.

83 f. : il.

Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

Coorientador: Hélder Mauad.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2017.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Síndrome metabólica.
3. Cirurgia plástica. I. Vasquez, Elisardo Corral. II. Mauad, Hélder. III. Universidade Vila Velha. IV. Título.

CDD 615

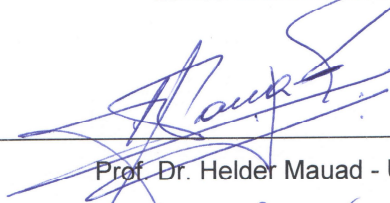
FÁBIO DA SILVA PIMENTA

**MOBILIDADE DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS
LIPECTOMIA PARIETAL EM RATOS SUBMETIDOS À OBESIDADE
PELO GLUTAMATO MONOSSÓDICO**

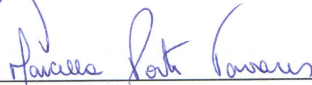
Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 27 de julho de 2017.

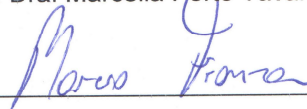
Banca Examinadora:



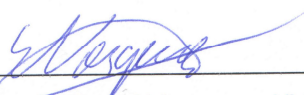
Prof. Dr. Helder Mauad - UFES



Profa. Dra. Marcella Porto Tavares - IFES



Prof. Dr. Marcio Fronza - UVV



Prof. Dr. Elisardo Corral Vasquez - UVV

(Orientador)

Dedicatória

Dedico este trabalho...

Inicialmente a Deus. Fonte de vida e tudo àquilo que nela está contido. Por permitir que não existam barreiras que não possam ser transpostas e, acima de tudo, por ser justo, misericordioso e bom, dando a mim bem mais do que mereço.

Concluir uma etapa na vida é maravilhoso, mas tudo aquilo que foi necessário para esta conclusão é inexplicavelmente fantástico!

Dedico este trabalho também a todos aqueles amados que tive a oportunidade de ter os ensinamentos que juntos fizeram o que sou hoje, minha avó Dinorah (*in memorian*) e todos os advindos dela, pois de alguma forma e em algum momento, me ajudaram na infância difícil. Ao meu pai Lincoln (*in memorian*) mesmo com toda brevidade de nosso encontro nesta vida.

Por fim, dedico à minha família Andressa e Arthur, pela paciência e convívio diuturnos nesta difícil caminhada onde “um auxilia o outro”.

AGRADECIMENTOS

Os mais sinceros agradecimentos

Ao Professor Dr. Elisardo Corral Vasquez, que tive o prazer e a honra de tê-lo como orientador, por sua humildade, precisão e dedicação à ciência, abrindo horizontes de análise e inúmeras possibilidades.

Ao Professor Dr. Hélder Mauad, que tive a honra de conhecer, pesquisar e perguntar tudo que pude, por sua simplicidade, polidez e didática nata.

Ao Mestre Hadnan Tose, endocrinologista, pela companhia, incentivo e por me apresentar aos professores e a pesquisa.

Aos professores do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, pelas informações e contribuições.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação, pela companhia, por tudo que pude aprender com eles dentro e fora das aulas e pela amizade demonstrada no decorrer daquele período.

Aos colegas do Laboratório por terem feito parte dessa jornada.

À minha família, pelo encorajamento e apoio aos meus estudos e ao meu trabalho.

A Deus, por ter me feito capaz e me dar coragem, possibilitando que tudo isto acima (e muito mais) fossem possíveis.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”
Albert Einstein

SUMÁRIO

RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1- INTRODUÇÃO	13
2- OBJETIVOS	24
3- MATERIAL E MÉTODOS	25
Animais.....	25
Indução do modelo de obesidade.....	25
Grupos Experimentais.....	25
Número de animais por grupo.....	26
Procedimento Cirúrgico e experimental.....	26
Protocolo Experimental.....	27
Remoção cirúrgica dos tecidos adiposos brancos.....	28
Normalização dos diferentes territórios de TABs.....	29
Gorduras totais.....	29
Índice de Adiposidade.....	30
TAB Visceral.....	30
TAB Extra-visceral.....	30
TAB Extra-abdominal.....	31
Análise Estatística.....	31
4-RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	58
7 REFERÊNCIAS	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA: Análise de variância

BMI: Body mass index

DCV: Doenças cardiovasculares

DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2

FFA: Ácidos graxos livres

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

LIPEC: Lipectomia Parietal

MetS: Síndrome Metabólica

MSG: Glutamato Monossódico

NAH: Núcleo Arqueado Hipotalâmico

PAI-1: Ativador do plasminogênio

RI: Resistência à Insulina

SHAM: Cirurgia Fictícia

SNC: Sistema Nervoso Central

TAB: Tecido Adiposo Branco

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

WHO: Organização Mundial da Saúde

RESUMO

PIMENTA, FÁBIO DA SILVA. Universidade Vila Velha – ES, julho de 2017. **MOBILIDADE DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS LIPECTOMIA EM RATOS SUBMETIDOS À OBESIDADE PELO GLUTAMATO MONOSSÓDICO.** Orientador: Elisardo Corral Vasquez e Co-orientador: Hélder Mauad.

Obesidade é um distúrbio multifatorial definido como um acúmulo excessivo de gordura devido balanço energético positivo. Doenças crônicas e obesidade emergiram como as principais preocupações de saúde no século passado e a maioria da população mundial, segundo a WHO, vivem em países onde o excesso de peso e a obesidade mata mais pessoas que o baixo peso. No Brasil, este distúrbio metabólico não é diferente, inclusive tendo como indicador de gravidade o fato de ser o segundo país do mundo a fazer mais lipoaspiração. Cabe lembrar que a gordura não é homogênea e suas diferenças regionais são aparentes, conforme observado em ratos, camundongos e humanos, indicando conservação evolutiva. Diferentes depósitos de gordura possuem diferentes perfis de citocinas, assim é de extrema importância o conhecimento da localização e quantificação separada das regiões de gordura abdominal, tanto subcutânea quanto visceral para que se possa compreender o papel da adiposidade regional como fator de risco em estudos epidemiológicos e qual melhor maneira de identificá-los. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a interferência da lipectomia na mobilidade do tecido adiposo branco em ratos submetidos à obesidade pelo glutamato monossódico (MSG). Ratos Wistar machos e fêmeas foram divididos em quatro grupos: a) controles com cirurgia fictícia (CON-SHAM), b) controles lipectomizados (CON-LIPEC), c) obesos com cirurgia fictícia (MSG-SHAM) e d) obesos lipectomizados (MSG-LIPEC). O índice de adiposidade nos machos obesos MSG-SHAM ($3,2 \pm 0,2$ g/100g) e MSG-LIPEC ($3,2 \pm 0,2$ g/100g) foi significativamente maior que os controles (CON-SHAM $1,8 \pm 0,1$ g/100g e CON-LIPEC $1,8 \pm 0,2$ g/100g). Nas fêmeas, verificou-se uma mudança muito superior (MSG-SHAM $4,9 \pm 0,7$, MSG-LIPEC $5,4 \pm 0,5$, CON-SHAM $2,6 \pm 0,2$ e CON-LIPEC $2,1 \pm 0,2$ g/100g). Estes e outros dados explicitados no corpo desta dissertação nos levam a concluir que o tratamento com MSG induz a obesidade de forma diferente em relação ao gênero. A lipectomia nos indivíduos obesos exacerba o crescimento dos sítios adiposos viscerais de forma diferente, sendo muito mais pronunciado nas fêmeas. A forma com que a mobilidade dos TABs ocorreu neste estudo, também nos permite inferir que o TAB visceral não pode ser considerado como sendo um tecido único.

Palavras chaves: *Lipoaspiração, Síndrome Metabólica, MSG, Cirurgia Plástica.*

ABSTRACT

PIMENTA, FÁBIO DA SILVA. University Vila Velha - ES, July, 2017. **MOBILITY OF WHITE ADIPOSE TISSUE AFTER LIPECTOMY IN RATS SUBMITTED TO OBESITY BY MONOSODIC GLUTAMATE.** Chair: Elisardo Corral Vasquez and Co-Advisor: Hélder Mauad.

Obesity is a multifactorial disorder defined as an excessive accumulation of fat due to a positive energy balance. Chronic diseases and obesity have emerged as the main health concerns in the last century and the majority of the world's populations, according to the WHO, live in countries where overweight and obesity kills more people than underweight. In Brazil, this metabolic disorder is not different, even having as an indicator the fact that it is the second country in the world to do more liposuction. It should be remembered that fat is not homogeneous and its regional differences are apparent, as observed in rats, mice and humans, indicating evolutionary conservation. Different fat deposits have different cytokine profiles, so it is extremely important to know the location and separate quantification of abdominal fat regions, both subcutaneous and visceral, in order to understand the role of regional adiposity as a risk factor in epidemiological studies. How best to identify them. Therefore, the objective of this study was to evaluate the interference of lipectomy in the mobility of white adipose tissue in rats submitted to obesity by monosodium glutamate (MSG). Male and female Wistar rats were divided into four groups: a) controls with fictional surgery (CON-SHAM), b) lipectomized controls (CON-LIPEC), c) obese patients with fictional surgery (MSG-SHAM) and obese lipectomized -LIPEC). The adiposity index in obese males MSG-SHAM (3.2 ± 0.2 g / 100g) and MSG-LIPEC (3.2 ± 0.2 g / 100g) was significantly higher than controls (CON-SHAM 1.8 ± 0.1 g / 100g and CON-LIPEC 1.8 ± 0.2 g / 100g). In females, a much greater change was observed (MSG-SHAM 4.9 ± 0.7 , MSG-LIPEC 5.4 ± 0.5 , CON-SHAM 2.6 ± 0.2 and CON-LIPEC 2.1 ± 0.2 g / 100g). These and other data explained in the body of this dissertation lead us to conclude that MSG treatment induces obesity differently in relation to gender. Lipectomy in obese individuals exacerbates the growth of visceral adipose sites differently, being much more pronounced in females. The way in which the mobility of TABs occurred in this study also allows us to infer that visceral TAB can not be considered as a single tissue.

Keywords: *Lipoaspiration, Metabolic Syndrome, MSG, Plastic Surgery.*

1. INTRODUÇÃO

Obesidade (do latim *obesus*, *ob* = muito, *edere* = comer) é um distúrbio multifatorial definido como um acúmulo excessivo de gordura devido ao balanço energético positivo (Suastika, 2006). A obesidade ficou por muito tempo relegado somente à esfera das alterações psico-comportamentais. Entretanto, a multiplicidade de estudos das mais variadas vertentes demonstrou com clareza que se trata de uma doença multifatorial que necessita de embasamento em múltiplos campos de estudo, tais como: molecular, citológico/hormonal, histológico e clínico. Partindo da premissa de que a obesidade atinge proporções crescentes, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento, sendo hoje considerada uma verdadeira pandemia faz-se necessário uma abordagem multidisciplinar (Kelly *et al.*, 2008). Na história da ciência, concepções equivocadas são múltiplas. Veja-se como exemplo o próprio tecido adiposo, que durante décadas foi considerado como um “órgão secundário”, que tinha como principal característica armazenar grandes quantidades de gordura sob a forma de triglicerídeos. Além disso, atribuía-se a ele duas atividades básicas: lipogênese e lipólise. Deixou-se de lado o aspecto funcional desse tecido, ou seja, a sua participação no controle do peso corporal e na ingestão alimentar (Ahima RS e Flier JS, 2000; Fonseca-Alanis *et al.* 2007; Ottaviani *et al.* 2011). Define-se a obesidade também como uma doença inflamatória crônica de baixo grau provocada por desequilíbrio nutricional, que acarreta acúmulo localizado ou generalizado de tecido adiposo, devido a distúrbios genéticos, principalmente poligênicos, ou endócrino-metabólicos (Fantuzzi G., 2005).

Para classificação da obesidade são utilizados os índices BMI¹ (body mass index, em inglês) ou IMC (índice de massa corporal, em português), o qual é calculado dividindo o peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (kg/m²). Estes índices são comumente usados para classificar o indivíduo adulto como de baixo peso, normal, sobrepeso e obesidade. Houve duas tentativas anteriores de interpretar os cortes de IMC nas populações da Ásia e do Pacífico (WHO/IASO/IOTF, 2000; James *et al.*, 2002), o que contribuiu para os crescentes debates sobre o assunto. Portanto, para esclarecer esses debates, a OMS convocou a Consulta de Especialistas sobre o IMC nas populações asiáticas (Cingapura, 8 e 11 de julho de 2002) (WHO, 2004), onde ficou demonstrado que a proporção de pessoas asiáticas com alto risco de diabetes tipo 2 (DM-2) e doença cardiovascular (DCV) é substancial a um BMI inferior ao ponto de corte da OMS para sobrepeso (25 kg/m²). No entanto, o ponto de corte para o risco observado varia de 22 a 25

¹Body Mass Index (“Índice de Massa Corporal”)

kg/m² em diferentes populações asiáticas e de alto risco, variando de 26 a 31 kg/m². Por conseguinte, a consulta recomendou que os atuais pontos de corte do BMI da WHO fossem mantidos como a classificação internacional. Assim sendo, atualmente define-se o IMC de 25 a 29,9kg/m² como sobre-peso e IMC maior que 30kg/m² como obesidade.

Os fatores que favorecem um balanço energético positivo e ganho de peso ao longo das últimas décadas, nos EUA, incluem aumento do consumo per capita de alimentos e consumo, particularmente de alimentos com alto teor calórico, que são freqüentemente servidos em grandes porções (Hall et al., 2009; Popkin e Hawkes, 2016). Diminuição do tempo gasto em atividades e troca de atividades físicas de lazer com atividades sedentárias, como assistir televisão e uso de dispositivos eletrônicos (Von Loeffelholz, 2000; Church et al., 2011), além do uso de medicamentos que têm ganho de peso como efeito colateral, e sono inadequado (McAllister et al. 2009; Apovian et al. 2015).

Doenças crônicas e obesidade emergiram como as principais preocupações de saúde no século passado, devido mudanças no estilo de vida (Jones et al., 2012). A obesidade mundial mais do que duplicou desde 1980 e dados do Centro Nacional de Estatística em Saúde (National Center for Health Statistics) mostram que 36,5% dos adultos e 17% dos jovens americanos, de 2011 a 2014, foram considerados obesos (Ogden et al., 2015). A maioria da população mundial, segundo WHO², vive em países onde o excesso de peso e a obesidade mata mais pessoas que o baixo peso e 41 milhões de crianças com menos de cinco anos de idade estavam com sobrepeso ou obesas em 2014. A prevalência de obesidade por idade neste mesmo país mostra que em 2013-2014 aproximadamente 35% correspondem aos homens e 40% às mulheres (Flegalet al., 2016). Sete das 10 principais causas de morte e incapacidade nos Estados Unidos estão relacionadas a doenças crônicas e, portanto, condutas preventivas destas condições devem considerar sua ligação com a obesidade (National Center for Health Statistics, 2015).

No Brasil, a situação não é diferente, pois a prevalência de sobrepeso em adultos aumentou de 43,2% (2006) para 51,0% (2012), com um acréscimo anual de 1,37%. Estima-se que a prevalência de obesidade tenha aumentado de 11,6% para 17,4%, com acréscimo anual de 0,89% (Malta et al., 2012). Segundo dados do IBGE³ de 2015 aproximadamente 60% dos brasileiros estavam acima do peso e cerca de 82 milhões de pessoas apresentaram o índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 (25 a 29,9: sobrepeso; maior que 30: obesidade), sendo esta mais prevalente no sexo feminino (58,2 %) do que no sexo masculino (55,6%).

² World Health Organization (“Organização Mundial da Saúde”)

³ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Por outro lado, em relação à gordura propriamente dita, presente nos adipócitos, sabe-se que ela não é homogênea e suas diferenças regionais são aparentes em ratos, camundongos e humanos, indicando conservação evolutiva. Alterações na produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias de pré-adipócitos devido à obesidade e ao envelhecimento são, em muitos casos, dependentes da localização destes depósitos de gordura (Cartwright *et al.*, 2010; Tchkonina *et al.*, 2010; Tchkonina *et al.*, 2013). Afinal diferentes depósitos de gordura possuem diferentes perfis de secreção de glicoproteínas, adipocinas, perfusão parácrina e, conseqüentemente, com capacidades para ativar ou responder a hormônios. Esses mecanismos, combinados com a variação local na composição celular de depósitos de gordura, circulação, sexo, obesidade e fatores neurológicos, dentre outros, provavelmente explicam diferenças regionais no tamanho e função do tecido adiposo, tornando diferentes depósitos de gordura como mini organismos separados (Tchkonina *et al.*, 2013). Por estes e outros motivos, é de extrema importância o conhecimento da localização e quantificação separada das regiões de gordura abdominal, tanto subcutânea quanto visceral, para que se possa compreender o papel da adiposidade regional como fator de risco em estudos epidemiológicos e qual melhor maneira de identificá-los (Makrogiannis *et al.*, 2013).

É senso comum que a adiposidade corporal é fator de risco para várias doenças, mas a adiposidade visceral é o que possui maior correlação com as alterações metabólicas, incluindo resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aumento de triglicérides, apolipoproteína B e de Lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como a diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL), inflamação, perfil de citocina alterado, fibrinólise prejudicada, aumento do risco de trombose e disfunção endotelial (Björntorp, 1993; Kissebah e Krakowe, 1994; Després e Lemieux, 2006; Van Gaal *et al.*, 2006). O tecido adiposo visceral é um compartimento de armazenamento menor para os lipídios do que o tecido adiposo subcutâneo, com a gordura omental e mesentérica, ligadas mecanicamente a muitos dos distúrbios metabólicos e desfechos adversos associados à obesidade (Shen *et al.*, 2003). Por exemplo, o tecido adiposo que envolve o rim pode fazer compressão renal e contribuir para a hipertensão arterial, freqüentemente observada em pacientes obesos (Hall *et al.*, 2010). Fabrinni *et al.* (2010) publicou que a redução do tecido adiposo visceral por Omentectomia não mostrou ser uma abordagem que melhorasse a sensibilidade à insulina ou complicações metabólicas nos pacientes com obesidade ou diabetes. Remoção do tecido adiposo parietal profundo mostrou correlação com aumento da inflamação e estresse oxidativo, demonstrando ser um importante determinante na síndrome metabólica e que a gordura parietal deve ser considerada como tendo dois compartimentos, superficial e profundo (Kim *et al.*, 2016).

O tecido adiposo subcutâneo mantém a maior parte dos lipídeos armazenados em uma variedade de sítios anatômicos que diferem em características metabólicas e fisiológicas. O tecido adiposo branco subcutâneo ou parietal, principalmente da porção inferior do corpo, poderia servir para sequestrar o excesso de lipídios, protegendo o músculo da infiltração de gordura e contribuir para homeostase da glicose sendo um “dissipador metabólico” (Cox-York *et al.*, 2015). Achados relacionados à resistência à insulina com aumento de gordura intra-abdominal e na parte superior do corpo são consistentes com o diagnóstico de síndrome metabólica (MetS) (Tchkonina *et al.*, 2013). Embora este termo seja muito utilizado e conhecido no meio médico atualmente, a MetS iniciou muito mais como um conceito que um diagnóstico, já que desde 1920 Kylin, um médico sueco, demonstrou a associação entre hipertensão arterial, hiperglicemia e hiperuricemia (Kaur, 2014). Atualmente, sabemos que o tecido adiposo é uma mistura heterogênea de pré-adipócitos, adipócitos, células do sistema imune e endotélio que, por sua vez, podem responder efetivamente a alterações oriundas do excesso de ingestão de alimentos, através da hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (Halberg *et al.*, 2008). O aumento progressivo destes adipócitos, com o ganho de peso, poderá culminar na obesidade, ocasionando repleção destas células que gera diminuição do fornecimento de sangue no espaço intersticial resultando em hipóxia (Cinti *et al.*, 2005). Esta hipóxia tem sido proposta como sendo uma etiologia promotora da necrose e da infiltração deste tecido adiposo por macrófagos levando a produção de metabólitos biologicamente ativos como adipocitocinas, ácidos graxos livres (FFA), mediadores pró-inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL-6), inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e a proteína C reativa (PCR) (Lau DC *et al.* 2005). Isto resulta em inflamação localizada no tecido adiposo que poderá se expandir e propagar-se sistemicamente (de baixo ou alto grau) que está ligada ao desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade (Trayhum e Wood, 2004). Estas adipocitocinas integram sinais endócrinos, autócrinos e parácrinos mediando múltiplos processos, incluindo resistência à insulina (Saleem *et al.*, 2009), estresse oxidativo (Tsimikas *et al.*, 2009), alterações no metabolismo energético, coagulação sanguínea e respostas inflamatórias (Jacobs *et al.*, 2009) que estão relacionados a aterosclerose, ruptura da placa e trombose. Isto demonstra o incrível grau de especialização que o tecido adiposo possui, passando de um simples depósito de energia e protetor térmico e mecânico, para um extenso órgão endócrino. Conceitualmente, os hormônios secretados pelo tecido adiposo são chamados de adipocinas, que sinalizam órgãos-chave para manter a homeostase metabólica e, quando apresentam disfunção, têm sido ligadas a ampla gama de doenças metabólicas. O termo adipocitocina, geralmente tem sido usado quando as adipocinas são inflamatórias, devido infiltração de células imunes no tecido adiposo, criando estado de inflamação crônica

de baixo grau (Cao, 2014). Adipócitos derivam-se do tecido mesenquimal, assim como os fibroblastos (Driskell *et al.*, 2013) os mecanismos celulares e moleculares pelos quais as células mesenquimais regeneram-se após a lesão não são bem compreendidos. Além de sua função clássica como armazenador de energia, protetor mecânico, o tecido adiposo produz uma variedade de mais de 40 tipos de substâncias com função endócrina, parácrina ou autócrina (Peinado *et al.*, 2012). A primeira adipocina identificada, Leptina, desempenha papel importante no controle do peso corporal (Zhang *et al.*, 1995), já adiponectina, outra adipocina de produção exclusiva do tecido adiposo, está relacionada ao metabolismo da glicose e gordura (Scherer *et al.*, 1995) e é o gene mais transcrito do tecido adiposo (Maeda *et al.*, 2012). O adipócito, no tecido adiposo fica em meio a uma matriz extracelular que contém proteoglicanos e colágeno predominantemente (Divoux *et al.*, 2011). Inúmeras pesquisas correlacionam o tecido adiposo a inúmeras situações clínicas distintas, por exemplo, o efeito sacietógeno da leptina (Pelleymounter *et al.*, 1995), intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia (Kissebah *et al.*, 1982), proteínas inflamatórias como ‘C’ reativa, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Voros *et al.*, 2004), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), elevados em indivíduos obesos (Rizzo *et al.*, 2005), sensibilidade à insulina (Borst, 2004; Bastard *et al.*, 2002), diabetes mellitus (Kopelman, 2000), doenças cardiovasculares (Rashid *et al.*, 2003) e, como demonstrado em 2011, que IL-18 é fator de risco independente, em obesos, para doença cardiovascular (Jefferis *et al.*, 2011). Com base em todas estas informações, podemos afirmar que o tecido adiposo é um órgão endócrino.

Por outro lado, a remoção cirúrgica do tecido adiposo branco, dentre outras finalidades, tem sido proposta para correlacionar obesidade abdominal e resistência à insulina em humanos e roedores há alguns anos. Dentre as várias técnicas disponíveis, a lipoaspiração consiste em remover áreas de acúmulo e/ou má distribuição de gordura parietal, principalmente da camada profunda (lamelar), através de cânulas com auxílio de pressão negativa (Illouz, 1980). O Brasil é o segundo país no mundo que mais faz lipoaspiração, ficando atrás apenas dos EUA, segundo relatório ISAPS 2015 (International Society of Aesthetic Plastic Surgery).

Este procedimento é mimetizado experimentalmente pela lipectomia parietal. Esta é, desde longa data, estudada experimentalmente de diferentes maneiras e com resultados controversos, por exemplo, Michael (1999) demonstrou que peso corporal não é alterado pela lipectomia (Michel *et al.*, 1999), já Lacie Bartness, (2005) relata que a lipectomia desencadeia aumentos compensatórios no tecido adiposo branco (WAT)⁴ não excisado,

⁴White Adipose Tissue

restaurando assim os níveis de adiposidade em muitas espécies, incluindo hamsters siberianos(Lacy e Bartness, 2005). Estudo feito nestes animais, onde em uns a gordura é retirada (lipectomia) e em outros é colocada (enxerto de gordura autólogo e heterólogo), mostram resultados interessantes, pois naqueles hamsters lipectomizados que receberam enxertos autólogos de gordura, tiveram aumento excessivo dos sítios de gordura após a integração completa dos enxertos, em áreas diferentes daquelas lipectomizadas, ao passo que aqueles que receberam o enxerto mas não foram lipectomizados (enxerto heterólogo), não apresentaram diminuição nos sítios nativos (Lacy e Bartness, 2005).

A necessidade do ser humano sentir-se bem com sua aparência é uma condição própria da humanidade. Desta feita a cirurgia plástica vem aprimorando técnicas que consigam associar resultados que satisfaçam aos anseios individuais com procedimentos seguros. Lipoaspiração tem sua saga iniciada desde 1920 com Charles Dujarier. Devido uma ocorrência trágica em 17 de fevereiro de 1927, a lipoaspiração foi esquecida por várias décadas (Glicenstein. 1989). Foi com Yves Gerard Illouz em 1978, chamado pai da lipoaspiração, que este procedimento foi sistematizado e possível ser reproduzido (llouz, 1978, 1980 e Comiskey, 2004). Desde então este procedimento passou por aprimoramentos com intuito de torná-lo cada vez mais seguro. Na atualidade, a lipoaspiração feita por cirurgiões plásticos certificados é segura, mas ainda apresentam alguns questionamentos, como por exemplo, em relação ao volume lipoaspirado, até os dias atuais (Chow I, 2015).

Este procedimento, em 2014, tornou-se a segunda cirurgia mais executada pelos cirurgiões plásticos com 217.606 no Brasil e 243.306 nos EUA (ISAPS 2015). O Brasil ocupa o segundo lugar no mundo onde mais se faz cirurgia plástica, com 1.343.293 em 2014 (atrás apenas dos EUA com 1.483.020). Durante todo este período deste procedimento (lipoaspiração) no mundo, isto é, de 1978 até os dias de hoje, a importância e o conhecimento sobre o papel do tecido adiposo passou por tremendas modificações, pois até 1993 pensava-se que este era apenas um depósito de energia excedente, um isolante térmico/mecânico dos órgãos internos.

Foi a partir das descobertas que os adipócitos produzem TNF- α (Hotamisligil et al. 1993) e do primeiro hormônio, Leptina, que este tecido foi percebido como um órgão dinâmico e plástico, metabolicamente ativo, produzindo uma grande variedade de mediadores, que modulam significativamente inúmeros processos fisiopatológicos, ou seja, o adipócito como um órgão endócrino (Athys et al. 2010).

Junte-se a isto, o fato de até os dias atuais, os mecanismos fisiopatológicos da MetS não estarem completamente compreendidos, são crescentes as evidências apoiando a hipótese de que várias desordens metabólicas (endócrina/parácrina) contribuem para o seu desenvolvimento (Horsk *et al.* 2014), ficando os questionamentos ainda existentes em relação obesidade e lipoaspiração.

Estudos clínicos apresentam controvérsias, pois a maioria deles encontram perda de peso (Hernandez *et al.*, 2011; Benatti *et al.*, 2012; Swanon, 2012), embora tenha o que não encontraram alteração do peso até 6 meses (Yazigi *et al.*, 2014). Estudo clínico randomizado controlado encontrou redistribuição da gordura aos níveis basais, em mulheres não obesas, para o abdome, um ano após lipoaspiração, mas afirma que os mecanismos que justificam a restauração da massa adiposa ainda permanecem incertos (Hernandez *et al.*, 2011; Seretis *et al.*, 2015). Desta forma, a literatura deixa claro que existem diferenças após a ressecção de parte do tecido adiposo branco parietal e ainda que possam existir aumentos na deposição de gordura em áreas não lipectomizadas, mas não especifica quais são estas áreas, não esclarecem se são na área parietal ou visceral e sendo esta última, qual sítio visceral é mais acometido com este estímulo (lipectomia). Em outras palavras, não está claro na literatura quais são as consequências da retirada de um importante território de TAB para estocagem de gordura, tal como o parietal, sobre os territórios remanescentes. Ou seja, como os territórios remanescentes se comportarão diante de um quadro de obesidade pós-lipectomia. Se os territórios de TAB viscerais, por exemplo, assumirem um maior papel na estocagem das gorduras, uma consequência preocupante passa a ser o aumento significativo do risco de doenças cardiovasculares, como um efeito colateral da lipectomia. Além disto, outro questionamento refere-se ao comportamento dos TABs após lipectomia e obesidade entre machos e fêmeas, o que se constituiu num objetivo adicional do presente estudo.

Desta forma, para avaliarmos os efeitos da lipectomia sobre a mobilidade dos tecidos adiposos brancos (TABs) em animais obesos, utilizamos animais com modelo de obesidade induzido por meio da administração, pela via subcutânea, de glutamato monossódico (MSG)⁵ um aminoácido dicarboxílico (L-glutamato) com característica neurotóxica ao sistema nervoso central (Kizer *et al.*, 1977).

A seguir, faremos um breve histórico da evolução deste modelo de obesidade na literatura até os dias atuais, com a finalidade de apresentarmos os diversos efeitos produzidos pelo MSG sobre o organismo, pois a sua utilização na concepção inicial, o foco não era induzir

⁵Monossodium Glutamate

obesidade. Um dos relatos mais antigos da utilização do Ácido Glutâmico foi na década de 1930-40 em estudos sobre “Oxidações pelo Cérebro” por Quastel e Wheatley (1932) e “Os efeitos do ácido L-glutâmico e outros aminoácidos na hipoglicemia” realizados por Mayer-Gross e Walker (1949). Na época, já se sabia que a glicose era o único substrato capaz de manter a função cerebral em condições normais, mas as opiniões ainda estavam divididas sobre o papel desempenhado por certos aminoácidos e substâncias relacionadas no metabolismo cerebral, particularmente na ausência de glicose. Segundo Mayer-Gross e Walker (1949), [sic](...) *a observação original de Quastel e Wheatley (1932) de que o ácido L-glutâmico foi apenas oxidado pelo tecido cerebral na ausência de glicose sugeriu que os pacientes em estado de coma hipoglicêmico se revelariam adequados para essas experiências.* Assim, naquela época, estes autores sugeriam a realização de estudos para se avaliar o efeito imediato de quantidades relativamente grandes de Ácido L-glutâmico em humanos, uma vez que os estudos *in vitro* e *in vivo* experimentais eram discordantes. A literatura da época relatava ainda que doses únicas de 20-30 mg de ácido glutâmico intravenosamente foram administradas “sem efeitos nocivos permanentes” (Sapirstein, 1943; Elman, 1946 *apud* Lucas e Newhouse, 1957; Mayer-Gross and Walker, 1949; Weil-Malherbe, 1949).

A utilização do ácido glutâmico e seu sal de sódio também foram feitas por via oral para tratamento de crises de ausência e deficiência mental em 1949 por Zimmerman, Burgeneister e Putman e em 1951 por Milliken e Stander. Entretanto, foi em 1957, durante uma investigação da influência de substâncias bioquímicas no progresso de distrofia retiniana hereditária em ratos, que foi observado que a administração de L-glutamato de sódio danificava camadas interna da retina, as quais não estavam envolvidas com as lesões genéticas (Lucas e Newhouse, 1957).

Posteriormente, em 1976, estudos de Pizzi e Branhart mostraram os efeitos do tratamento com MSG sobre o desenvolvimento somático, a obesidade e a atividade motora de ratos. Estes autores trataram dois grupos de animais com MSG: um grupo de neonatos machos e fêmeas por um a cinco dias e outro grupo de animais com 25 dias de nascimento e observaram que tanto machos como fêmeas do grupo neonatos mostraram significativo aumento no peso e diminuição nos comprimentos corporais. Além disso, apresentaram diminuições nos comportamentos exploratórios e locomotores. Por outro lado, estes efeitos não foram observados no grupo que recebeu MSG tardiamente, indicando que as alterações induzidas pelo MSG são dependentes da idade do animal em que o MSG é administrado.

De fato, estudos mostraram que o MSG provoca danos neuronais no SNC predominantemente sobre o núcleo arqueado do hipotálamo (NAH) (Olney, 1969; Olney e

Ho, 1970; Abraham *et al*, 1971; Burde *et al*, 1971; Everly, 1971; Murakami, U. and M. Inouye, 1971; Olney *et al*, 1972; Shimizu *et al*, 1973; Lemkey-Johnston e Reynolds, 1974). Além do NAH, estudos de Lemkey-Johnston e Reynolds (1974) mostraram danos neuronais também em outras estruturas, incluindo região pré-óptica, tectum, superfície dorso-lateral do tálamo, giro denteado do hipocampo, núcleo habenular, órgão subfornical e córtex. Juntamente com estas estruturas vários estudos mostraram que a retina é significativamente susceptível à lesão pelo MSG (Lucas e Newhouse, 1957; Cohen, 1967; Olney, 1969). O núcleo arqueado do hipotálamo (NAH) é responsável pela secreção de neurotransmissores, peptídeos e hormônios liberadores como GH-RH, hormônio liberador do hormônio luteinizante, neuropeptídeo Y, corticotropina, somatostatina, prolactina, beta endorfina, substância P, dopamina, neurotensina, galamina, polipeptídeo pancreático e pró-encefalina. A lesão desta região na idade neonatal acarreta importantes alterações neuro-endócrinas (Dolnikoff *et al.*, 1988). O NAH apresenta duas populações de neurônios diferentes e relacionados na regulação da ingestão de alimento, uma que libera o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada agouti (AGPR) que são orexígenos e, a outra secreta pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado pela anfetamina e cocaína (CART), com função anorexígena (Woods *et al.*, 1998).

A partir destas constatações, vários estudos subsequentes foram realizados para mostrar que o tratamento com MSG promove alterações no crescimento dos animais, além de outros efeitos fisiológicos e comportamentais, induzindo a obesidade se a sua administração for feita na fase neonatal.

Nemeroff *et al.* (1977) corroborou estas observações em ratos neonatos tratados com 5 injeções de MSG nos primeiros 10 dias de vida (MSG-V) e compararam com outro grupo que recebeu apenas uma injeção de MSG (MSG-I). Observaram que as fêmeas MSG-V foram marcadamente hipoativas após 10 semanas de tratamento; os ratos MSG-V apresentaram-se extremamente atrofiados e obesos, embora normofágicos. Apresentou também automutilação da cauda (considerado um efeito tóxico do MSG), tanto o grupo MSG-I quanto o grupo MSG-V, com uma incidência muito maior para as fêmeas MSG-V. Animais deste último grupo também apresentaram hipotireoidismo (diminuição de triiodotironina, T₃) e por fim, estas apresentaram pesos significativamente menores de ovário, útero e pituitária quando comparadas ao grupo controle. A avaliação histológica do NAH mostrou, por sua vez, uma marcada perda no corpo celular dopaminérgico no grupo MSG-V, mas não no grupo MSG-I, enquanto que outros sistemas catecolaminérgicos não foram afetados. Estes autores concluíram que a lesão deste sistema túbero-infundibular

poderia contribuir para as alterações endócrinas e outras, observadas nos animais neonatos tratados com MSG.

Nos idos de 1977-1978 os estudos com MSG mostraram que a administração de MSG apresentava uma grande diversidade de efeitos fisiológicos. Apesar destes efeitos, a obesidade observada nestes animais despertou grande interesse dos pesquisadores o que fez com que este modelo fosse largamente utilizado, caracterizando-o como um modelo de regulação neuroendócrina.

De fato, estas alterações neuroendócrinas observadas neste modelo são totalmente relacionadas com a lesão dos neurônios do NAH. Este fato é corroborado por estudos de Takasaki *et al* (1979). Estes autores administraram MSG sob a forma de injeções em um grupo de ratos neonatos e na dieta de um outro grupo de ratos infantis. Neste último, o NAH permaneceu normal, enquanto que nos neonatos houve quase que uma completa ausência de neurônios. Ou seja, os efeitos adversos do MSG (obesidade, hiperlipidemia, diminuição do comprimento naso-anal) não são induzidos se o NAH não for lesado.

Em relação às lipoproteínas plasmáticas, estudos de Oida *et al* (1984) mostraram em ratos neonatos tratados com MSG: aumento significativos nos estoques de TAB; reduzido peso corporal e ingestão de alimentos; aumento dos valores de triglicérides em machos e fêmeas; não houve alterações significativas nos níveis de colesterol plasmático; aumento significativo nos níveis de VLDL (verylowdensitylipoprotein, em inglês); hiperglicemia e hiperinsulinemia.

A função hepática e a secreção do hormônio de crescimento também foram estudadas. Shapiro *et al* (1986) mostraram em ratos neonatos tratados com MSG que as atividades da hidroxilase anilina hepática e da citocromo P-450 total não foram afetadas pelo tratamento, mas as concentrações do hormônio de crescimento em machos e fêmeas foi reduzida em 90%. Estes estudos corroboram os vários relatos de que animais após o tratamento com MSG apresentam-se com o comprimento naso-anal diminuído.

O estudo do eixo Hipotálamo-hipófise-tireóide foi feito por Miskowiak e Partika (1993) em ratos tratados com MSG. Estes autores mostraram aumento no peso da glândula tireóide, no volume absoluto do epitélio, do colóide e do estroma, assim como nos níveis de T_3 , enquanto que os níveis de T_4 (tiroxina) permaneceram inalterados. Estes autores concluíram que o eixo tireóide-hipófise-hipotálamo está levemente afetado aos quatro meses de vida em ratos tratados com MSG neonatos.

Os efeitos do tratamento com MSG em ratos neonatos também foram estudados sobre a resistência à insulina. Estudos de Nenoff *et al* (1993) mostraram que em animais jovens os níveis de insulina estão normais apesar do desenvolvimento da obesidade. Porém, por outro lado, nos animais adultos, a hiperinsulinemia está presente, sugerindo um prejuízo na sensibilidade da insulina. Estes achados são corroborados por estudos de Hirata *et al* (1997) e por Zorad *et al* (1997). Este último estudo foi realizado em TAB epididimal, o qual mostrou a presença da resistência à insulina, neste tecido, em ratos neonatos tratados com MSG.

Finalmente, estudos recentes mostram os efeitos causados pelo MSG sobre a secreção do hormônio enteroendócrino GLP-1 (glucagon-like peptide-1, em inglês). O GLP-1 é um hormônio derivado da molécula de pré-proglucagon e é secretado pelas células L intestinais. É o estimulador mais potente da secreção de insulina induzida pela glicose e também suprime a secreção de ácido in vivo pelas glândulas gástricas (Thorens, 1992). Estudos de Shannon *et al* (2017) submeteram culturas de células a exposição com MSG por 3 horas e 72 horas e mostraram que a exposição por 72 horas resultou em um significativo declínio na secreção de GLP-1 sugerindo que estes achados podem ter um papel importante na patogênese da obesidade no que tange as respostas mediadas pelo GLP-1 sobre a saciedade e a liberação de insulina estimulada pela glicose.

Elegemos este modelo de obesidade central como modelo ideal para nosso experimento onde as lipectomias foram executadas em machos e fêmeas em indivíduos obesos e controles, com o propósito de avaliar as consequências destes procedimentos, nestas condições, em relação à mobilidade dos TABs.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a mobilidade dos tecidos adiposos brancos na obesidade experimentalmente induzida em ratos wistar.

2.2 Especificos

Avaliar as diferentes distribuições do TAB nos territórios parietais e viscerais.

Quantificar a mobilidade do TAB visceral.

Separar o conteúdo de TAB visceral em sítios específicos.

Avaliar possível diferença entre gêneros.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados filhotes machos e fêmeas de ratas *Wistar (WKY)* gestantes provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Espírito Santo. Os animais foram mantidos em caixa de polipropileno, com controle de claro/escuro (12/12h), com livre acesso à água e à ração balanceada. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as normas para pesquisa biomédica que determinam os cuidados para o uso do animal de laboratório em ensaios experimentais, como indicado pela Federação das Sociedades de Biologia Experimental. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais - CEUA/UFES e registrado sob o nº 034/2011.

Indução do modelo de obesidade

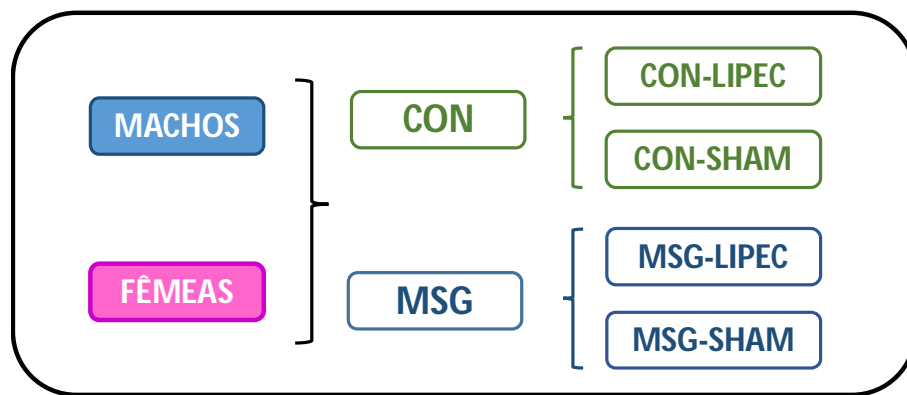
A obesidade foi induzida nos animais por administração subcutânea de uma solução de glutamato monossódico (MSG) na concentração de quatro mg/g (SC) durante a fase neonatal dos ratos (2º a 11º dia de vida). Este grupo foi denominado "GRUPO MSG". Um grupo distinto de ratos, utilizados como controle, foi submetido ao mesmo procedimento, porém com injeções diárias de uma solução de salina hipertônica (1,25 %), denominado "GRUPO CONTROLE (CON)". Aos 21 dias de vida, os animais foram desmamados, separados em grupos de quatro animais por caixa de polipropileno, e mantidos na sala de Experimentação Animal (SEA) do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas/CCS/UFES com controle de claro/escuro (12/12h). Foi introduzida ração (Purina Labina® e água *ad libitum*).

Grupos Experimentais

Os cinquenta e dois animais foram subdivididos nos seguintes grupos, tanto para os machos, quanto para as fêmeas:

- CON-SHAM: Animais controles para a obesidade e submetidos à cirurgia fictícia de lipectomia (SHAM).

- CON-LIPEC: Animais controle para a obesidade e submetidos à lipectomia de tecido adiposo branco (TAB) parietal.
- MSG-SHAM: Animais induzidos a obesidade pelo glutamato monossódico e submetidos à cirurgia fictícia de lipectomia.
- MSG-LIPEC: Animais induzidos a obesidade pelo glutamatomonossódico e submetidos à lipectomia parietal.



Número de animais por grupo

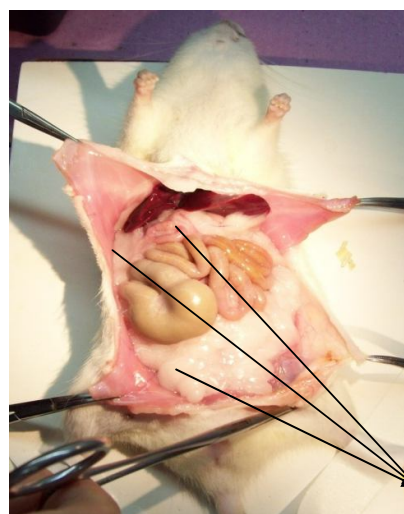
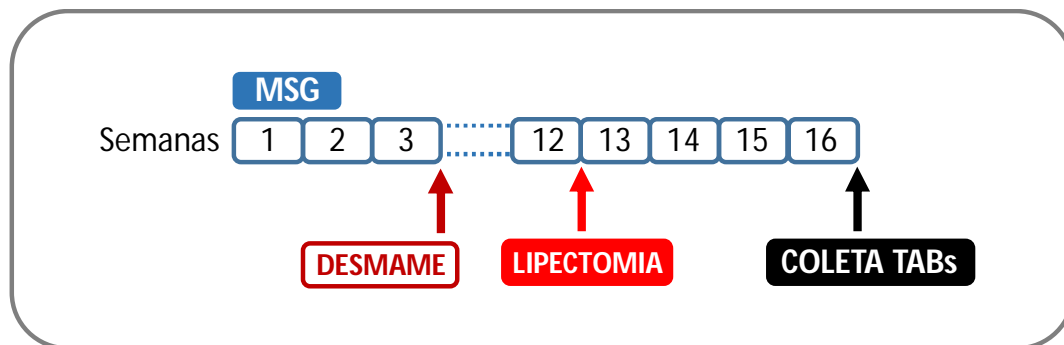
GÊNEROS \ GRUPOS	CON-SHAM	CON-LIPEC	MSG-SHAM	MSG-LIPEC
Machos	7	4	5	10
Fêmeas	5	5	5	11

Procedimento cirúrgico e experimental

A cirurgia foi realizada sob anestesia intraperitoneal com hidrato de cloral 10% na 12ª semana. A seguir, alcançado o plano anestésico desejado (confirmado pelo pinçamento das patas posteriores) o animal foi fixado sobre uma prancha cirúrgica de madeira revestida de fórmica, em decúbito dorsal com as quatro patas fixadas com fita adesiva. O procedimento foi iniciado após tricotomia da área a ser incisada com máquina de depilação elétrica (Mallory). Com auxílio de pinça dente de rato delicada, foi feito o pinçamento da pele da região inguinal do animal, objetivando

elevá-la para incisão com tesoura curva, no ponto médio da coxa, estendendo-se até próximo da articulação do joelho. A seguir, foi feita a divulsão, ainda com tesoura, para descolamento do tecido adiposo branco (TAB) parietal das estruturas aponeurótica e pele, interessando coxa, região inguinal e peri-gonadal, bilateralmente. Por fim, foi feito o descolamento da projeção adiposa nos flancos até a reflexão entre abdome ventral e dorso-lombar. Quando necessário, a hemostasia dos vasos sangrantes foi feita pelo pinçamento destes. Síntese da parede, após ressecção dos coxins adiposos e hemostasia, com fio de algodão 4-0, por chuleio contínuo. Nos animais SHAM, apenas a incisão cirúrgica e a síntese com algodão foram efetuados. O TAB parietal foi pesado em balança de precisão (AND – GR-200) e seus valores foram anotados.

Protocolo Experimental



Na imagem o aumento na deposição de TABs viscerais.

Remoção cirúrgica dos tecidos adiposos brancos

Na 16ª semana, os componentes adiposos, compostos porTAB, foram isolados e coletados dos seguintes sítios:

- TAB-parietal (apenas dos animais não lipectomizados previamente na 12ª semana) – TAB-PT
- TAB-peri-gonadal (epididimal e parametrial) – TAB-EP e TAB-PM, respectivamente.
- TAB-omental (grande omento) – TAB-OM
- TAB-perirrenal – TAB-PR
- TAB-retroperitoneal–TAB-RP

Para tanto, os seguintes procedimentos foram seguidos:

- a) Tricotomia da região abdominal anterior e face ântero-medial das patas traseiras (coxas) com máquina de depilação elétrica (Mallory).Em seguida, o animal foi fixado na prancha de procedimento cirúrgico em decúbito dorsal, com as quatro patas fixadas com fita adesiva;
- b) Coleta de TAB-parietal:Este procedimento foi feito apenas nos animais controles, devido ao fato dos animais lipectomizados não apresentarem mais estes coxins adiposos, por ressecção prévia na 12ª semana;
- c) Coleta de TAB-intra-abdominal: Inicialmente foi feita uma abertura mediana xifo-pubiana. A seguir, pinçamento do coxim adiposo Perigonadal, que nos machos é tracionada para exposição testicular, e individualização por planos da gordura peri-epididimal (TAB-epididimal).

Nas fêmeas tracionamos o útero e seccionamos as projeções do TAB-parametrial;

- d) Coleta TAB-omental: Foi coletado após tração do baço e do estômago, expondo-se a curvatura maior do mesmo para ressecção do omento maior;
- e) Coleta TAB-perirrenal: Foi coletado rebatendo-se lateralmente os intestinos para visualização do rim e sua gordura perirrenal. Se tracionado o rim, expõem-se os limites desta gordura, facilitando assim o descolamento, individualização e ressecção da mesma. A coleta deste TAB foi realizada bilateralmente;
- f) Coleta TAB-retroperitoneal: Após a ressecção renal, com conseqüente remoção do TAB-perirrenal e remoção da glândula supra-renal, expõe-se facilmente a gordura retroperitoneal. Esta foi ressecada desde a região pélvica até abaixo da inserção do diafragma, bilateralmente. A parede muscular tóraco-abdominal é o limite lateral, e a coluna dorsal, o medial.

Todos os tecidos adiposos acima foram devidamente pesados em balança de precisão (AND – GR-200) com seus valores anotados em planilha de dados e armazenados em frasco de plástico identificados contendo formol em tampão fosfato (PBS: 0,1 M; pH 7,4).

Normalização dos diferentes territórios de TABs

Em função da diferença entre pesos e tamanhos dos animais controle e obesos pelo tratamento com glutamato monossódico, foram feitas normalizações do peso das gorduras de cada território de TAB pelo peso corporal (g/100g).

Gorduras Totais

Consideramos “gorduras totais” a somatória de todos os coxins adiposos ressecados de cada animal, ou seja, dos TABs perirrenal, omental, parametrial/epididimal e

retroperitoneal. Não foi somado às gorduras totais o TAB-parietal, em função de sua ressecção isolada na 12ª semana.

$$\text{GORDURAS TOTAIS} = \text{TAB PR} + \text{TAB OM} + \text{TAB PM/EP} + \text{TAB-RP}$$

Índice de Adiposidade

A somatória das gorduras totais dividido pelo peso do animal e multiplicado por 100 chamamos “Índice de Adiposidade”. Representa a quantidade de gordura total dos territórios acima mencionados por grama de peso corporal.

$$\text{ÍNDICE DE ADIPOSIDADE} = \text{TAB-PR} + \text{TAB-OM} + \text{TAB-PM/EP} + \text{TAB-RP} \div \text{PESO (g)} \times 100$$

TAB Visceral

A fim de avaliarmos a deposição de gordura nas vísceras, calculamos o TAB visceral a partir dos TABs coletados. Foram considerados gorduras viscerais a somatória dos pesos normalizados dos TABs Peri-renal, omental e epididimal/parametrial.

$$\text{TAB Visceral} = \text{TAB-PR} + \text{TAB-OM} + \text{TAB-EP/TAB-PM}$$

TAB Extra-visceral

A fim de avaliarmos a deposição de gorduras extra-viscerais, foi feita a somatória dos pesos normalizados dos TABs retroperitoneal e parietal (exceto nos animais lipectomizados).

$$\text{TAB Extra-visceral} = \text{TAB-RP} + \text{TAB-PT}$$

TAB Extra-abdominal

O TAB Extra-Abdominal foi representado apenas pelo peso normalizado doTAB-parietal.

TAB Extra-abdominal = PT

Análises Estatísticas

Os dados foram expressos como média \pm EPM. Para a avaliação da normalidade da distribuição dos dados, foi utilizado o teste D'Agostino e Pearson através do Software GraphPad Prisma 7.0 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Os dados foram submetidos à análise de variância de duas vias (two-way ANOVA) através do software GB-Stat ou GraphPad Prisma 7.0. Foi utilizado o teste *post-hoc* de Tukey para detecção das diferenças entre 2 médias dentro do resultado de ANOVA. Nos experimentos onde os dados foram avaliados pelo teste t-Student não pareado, o Software GraphPad Prisma foram comparadas médias de dois grupos, foi utilizado o teste t de Student pareado ou para amostras independentes. Os gráficos foram construídos utilizando o Software OriginPro8 (Northampton, MA, USA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes para um $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Na Figura 1 apresentamos os valores de peso corporal, gorduras totais corrigidas e índice de adiposidade de animais machos e fêmeas submetidos à obesidade e a lipectomia. Podemos observar inicialmente nos animais machos, que o peso corporal final do grupo MSG-SHAM, ou seja, na 16ª semana (275 ± 6 g), foi significativamente menor em relação aos grupos CON-SHAM e CON-LIPEC (380 ± 16 e 412 ± 4 g, respectivamente). Um peso corporal significativamente menor também foi observado no grupo LIPEC-MSG (294 ± 12 g) em relação aos grupos CON-SHAM e CON-LIPEC, mas não em relação ao grupo MSG-SHAM (Figura 1A).

Em relação às fêmeas, observamos que apenas o grupo MSG-LIPEC apresentou peso corporal significativamente menor tanto em relação ao grupo CON-SHAM quanto em relação ao grupo CON-LIPEC (185 ± 4 , 244 ± 6 e 244 ± 5 g, respectivamente), enquanto que o grupo MSG-SHAM (203 ± 13 g) apresentou valores significativamente menores apenas em relação ao grupo CON-LIPEC. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos MSG-SHAM e MSG-LIPEC (Figura 1B). Estes resultados mostram que o tratamento com MSG se comparado ao grupo CON-SHAM manteve o ganho de peso corporal de forma mais acentuada nos machos (-28%) que nas fêmeas (-17%). Porém, quando este tratamento foi associado à lipectomia não afetou significativamente o ganho de peso corporal tanto nos machos (-22%), quanto nas fêmeas (-24%). Por outro lado, se avaliarmos os efeitos destes procedimentos sobre o ganho de peso corporal dentro de cada gênero, observamos efeitos opostos, isto é, o tratamento com MSG afetou mais os machos, enquanto que a lipectomia afetou mais as fêmeas. Por fim, a lipectomia isoladamente (grupo CON-LIPEC) não alterou o ganho de peso destes animais se comparado ao grupo CON-SHAM.

Com o objetivo de avaliarmos os valores acumulados de gordura nos animais do presente estudo, fizemos a somatória das gorduras de todos os territórios de TABs coletados, exceto o TAB-Parietal que era removido nos grupos lipectomizados, a fim de permitir as comparações estatísticas entre todos os grupos. Desta forma, apresentamos nas figuras 1C-D os valores das gorduras totais. Podemos observar inicialmente na Figura 1C que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos controle (CON-SHAM e CON-LIPEC). Nos grupos MSG, apenas o grupo MSG-LIPEC apresentou aumento significativo em relação aos grupos controle

(CON-SHAM: $6,84 \pm 0,60$; CON-LIPEC: $7,27 \pm 0,66$; MSG-SHAM: $8,90 \pm 0,77$; MSG-LIPEC: $9,95 \pm 0,51$ g). Em relação às gorduras totais das fêmeas (Figura 1D) observamos que houve uma diminuição significativa nos valores do grupo CON-LIPEC em relação ao grupo CON-SHAM ($5,22 \pm 0,26$ e $6,30 \pm 0,74$ g, respectivamente). Os grupos MSG apresentaram diferenças significativas tanto em relação aos grupos controle, quanto entre si (MSG-SHAM: $9,33 \pm 1,20$ e MSG-LIPEC: $10,22 \pm 1,09$ g). Estes mostraram que nas fêmeas submetidas à obesidade há um maior acúmulo de gorduras totais se comparadas aos machos e que a lipectomia potencializou este acúmulo.

Neste estudo quantificamos também o Índice de Adiposidade dos animais (Figura 1E-F). A determinação deste índice permite a comparação dos valores de gordura corrigidos por grama de peso corporal. Esta avaliação se faz necessária considerando que os procedimentos promoveram alterações significativas dos pesos corporais. Podemos observar que o índice de adiposidade nos animais machos submetidos à obesidade, ou seja, dos grupos MSG-SHAM e MSG-LIPEC ($3,2 \pm 0,2$ e $3,2 \pm 0,2$ g/100g, respectivamente) foram significativamente maiores que os controles CON-SHAM e CON-LIPEC ($1,8 \pm 0,1$ e $1,8 \pm 0,2$ g/100g, respectivamente). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos controle, assim como entre os grupos MSG (Figura 1C). Resultados semelhantes foram observados em relação às fêmeas, porém com intensidade maior ($4,9 \pm 0,7$, $5,4 \pm 0,5$, $2,6 \pm 0,2$ e $2,1 \pm 0,2$ g/100g, respectivamente). Também não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos controle, assim como entre os grupos MSG (Figura 1D). Observamos que as fêmeas do grupo MSG-SHAM acumularam 53% mais gordura em relação ao respectivo grupo de machos e que as fêmeas do grupo MSG-LIPEC acumularam 72% mais gordura que o respectivo grupo de machos. Estes resultados sugerem que neste modelo de obesidade as fêmeas acumulam mais gordura que os machos. Contudo, a indução da obesidade associada à lipectomia não promoveu acúmulo adicional.

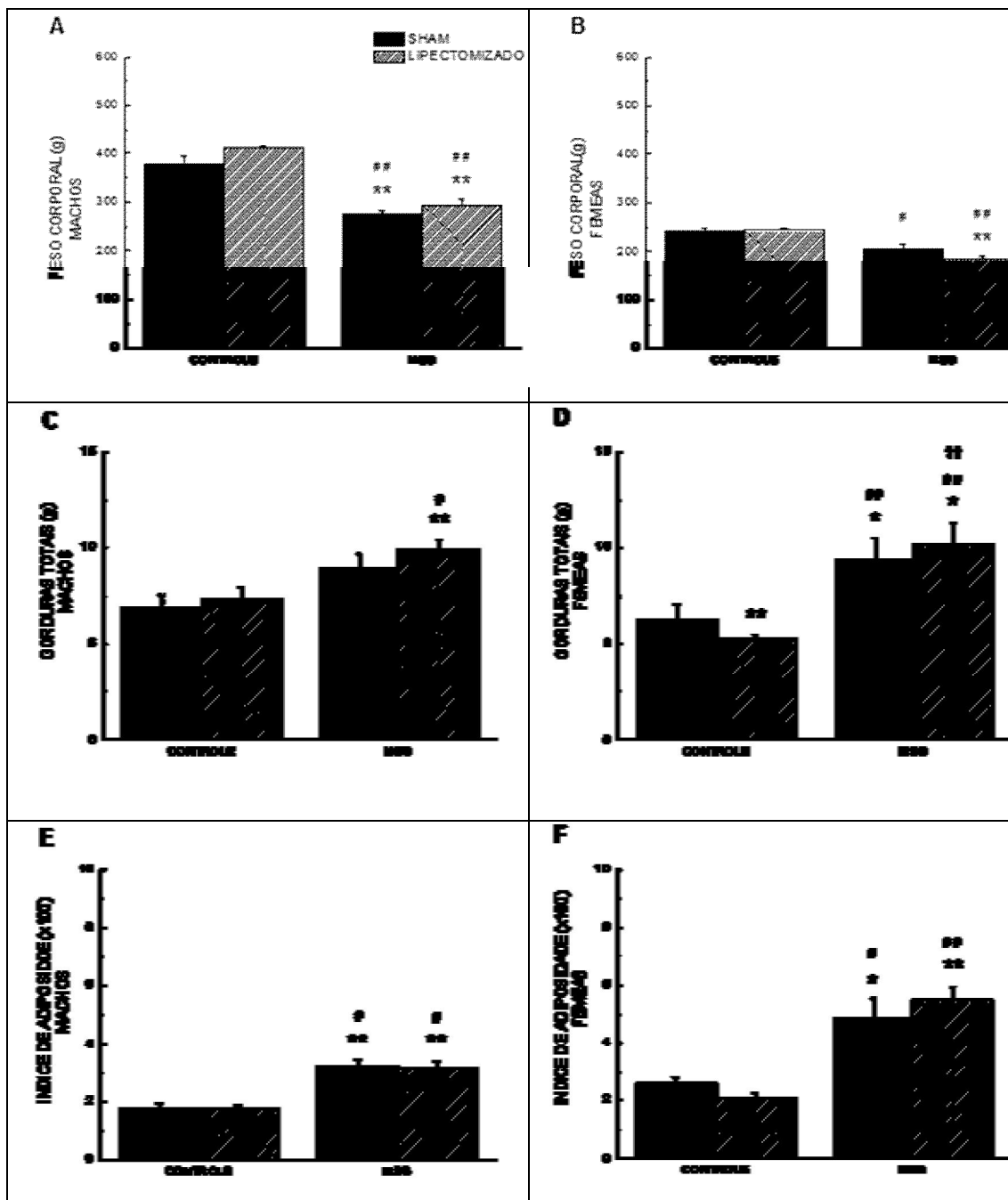


Figura 1 - Valores de peso corporal, gorduras totais e índice de adiposidade de ratos machos (A) e fêmeas (B), dos grupos controle e MSG (monosodiumglutamate) submetidos a cirurgia fictícia (sham) ou lipectomia parietal. *p<0,05 e **p<0,01, diferente do grupo CON-SHAM. #p<0,05 e ##p<0,01, diferente do grupo CON-LIPEC. †p<0,05 e ††p<0,01, diferente do grupo MSG-SHAM. ANOVA 2 vias, pos hoc de Tukey.

Um aspecto que despertou muito interesse no presente estudo refere-se à forma como a gordura seria distribuída tanto nos animais controles, como nos obesos após a lipectomia, já que o território parietal havia sido removido. Desta maneira, adotamos várias formas de agrupamento dos TABs coletados, considerando suas localizações anatômicas e aspectos funcionais.

Inicialmente, avaliamos os efeitos promovidos pela obesidade e lipectomia sobre a gordura visceral, ou seja, aquelas gorduras contidas dentro do peritônio (TABs: omental, perirrenal, epididimal ou parametrial). Estes resultados estão apresentados na Figura 2. Podemos observar que os animais machos controle (CON-SHAM e CON-LIPEC) não sofreram significativas variações na deposição de gorduras devido à lipectomia ($0,95 \pm 0,09$ e $0,92 \pm 0,9$ g/100g, respectivamente). Em relação aos animais MSG, observamos um aumento nos valores de TAB-visceral ($1,50 \pm 0,10$ g/100g), porém não apresentou diferenças significantes em relação aos outros grupos estudados. Já no grupo MSG-LIPEC observamos um aumento significativo em relação aos grupos controle ($1,85 \pm 0,21$ g/100g). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos MSG (Figura 2A). Em relação às fêmeas, por sua vez, resultados surpreendentes foram observados. Houve um aumento significativo nos valores de TAB dos grupos MSG-SHAM e MSG-LIPEC ($2,77 \pm 0,30$ e $3,62 \pm 0,31$ g/100g, respectivamente) em relação a ambos os grupos controles (CON-SHAM e CON-LIPEC) ($1,66 \pm 0,10$ e $1,45 \pm 0,05$ g/100g, respectivamente). Diferente dos animais machos observou um marcante aumento ($p < 0,01$) nos valores de TAB-visceral nas fêmeas submetidas à obesidade lipectomizadas (MSG-LIPEC) quando comparado ao grupo que foi submetido apenas à obesidade (MSG-SHAM) (Figura 2B). Estes resultados sugerem que a lipectomia promove efeitos mais severos sobre o acúmulo de gorduras nos TAB-viscerais nas fêmeas obesas do que nos machos obesos.

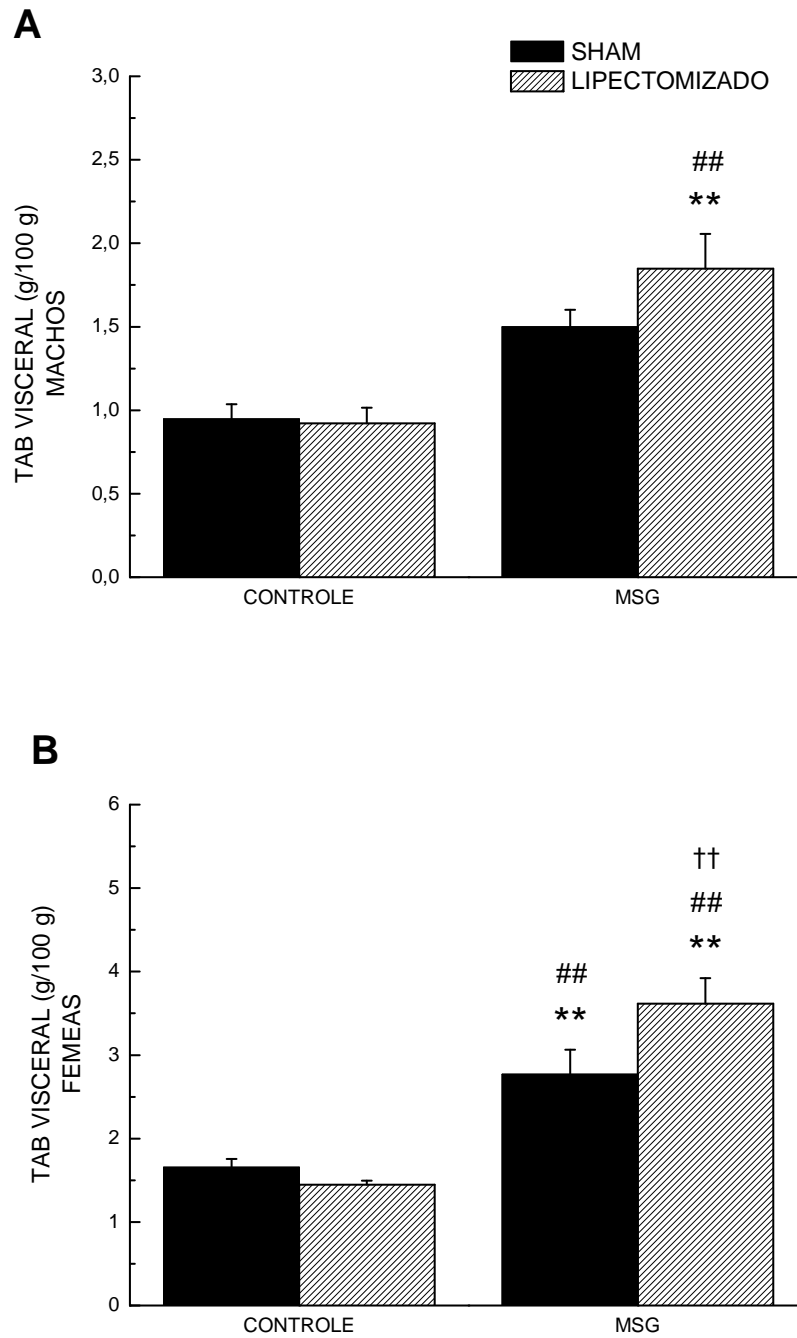


Figura 2 –Valores de TAB visceral de ratos machos (A) e fêmeas (B), dos grupos controle e MSG (monosodiumglutamate) submetidos a cirurgia fictícia (sham) ou lipectomia parietal. ** $p < 0,01$, diferente do grupo CON-SHAM. ## $p < 0,01$, diferente do grupo CON-LIPEC. †† $p < 0,01$, diferente do grupo MSG-SHAM. ANOVA 2 vias, pos hoc de Tukey.

Apresentamos a seguir, os valores de cada território de TAB que compõem o TAB-visceral separadamente, com o objetivo de avaliarmos a contribuição relativa de cada um. Podemos observar inicialmente na Figura 3A, que não foram observadas diferenças significativas nos valores de TAB-omental de animais machos entre os grupos estudados (CON-SHAM: $0,11 \pm 0,01$; CON-LIPEC: $0,10 \pm 0,01$; MSG-SHAM: $0,22 \pm 0,04$; MSG-LIPEC: $0,46 \pm 0,13$ g/100g). Em relação às fêmeas, observamos que os grupos MSG-SHAM e MSG-LIPEC mostraram diferenças significativas em relação aos grupos controle (CON-SHAM e CON-LIPEC) ($0,28 \pm 0,04$, $0,35 \pm 0,04$, $0,11 \pm 0,02$ e $0,13 \pm 0,02$, respectivamente) (Figura 3B).

O TAB-perirrenal, por sua vez, também apresentou valores significativamente aumentados nos animais machos dos grupos MSG em relação aos grupos controle (CON-SHAM: $0,25 \pm 0,02$; CON-LIPEC: $0,20 \pm 0,01$; MSG-SHAM: $0,38 \pm 0,04$; MSG-LIPEC: $0,42 \pm 0,04$ g/100g) (Figura 3C). Em relação às fêmeas, os grupos MSG apresentaram diferenças significativas apenas em relação ao grupo CON-LIPEC (CON-SHAM: $0,36 \pm 0,07$; CON-LIPEC: $0,28 \pm 0,02$; MSG-SHAM: $0,41 \pm 0,06$; MSG-LIPEC: $0,50 \pm 0,05$ g/100g) (Figura 3D).

Finalmente, em relação ao TAB-epididimal, observamos que apenas o grupo MSG-LIPEC apresentou diferença estatística em relação aos grupos controle (CON-SHAM: $0,59 \pm 0,08$; CON-LIPEC: $0,62 \pm 0,09$; MSG-SHAM: $0,90 \pm 0,08$; MSG-LIPEC: $0,98 \pm 0,07$ g/100g) (Figura 3E).

Por outro lado, resultados marcantes foram no TAB-parametrial. Observamos diferenças significativas tanto entre os grupos MSG e os grupos controle, como em relação aos próprios grupos MSG. (CON-SHAM: $1,18 \pm 0,06$; CON-LIPEC: $1,04 \pm 0,05$; MSG-SHAM: $2,09 \pm 0,16$; MSG-LIPEC: $2,77 \pm 0,25$ g/100g) (Figura 3F).

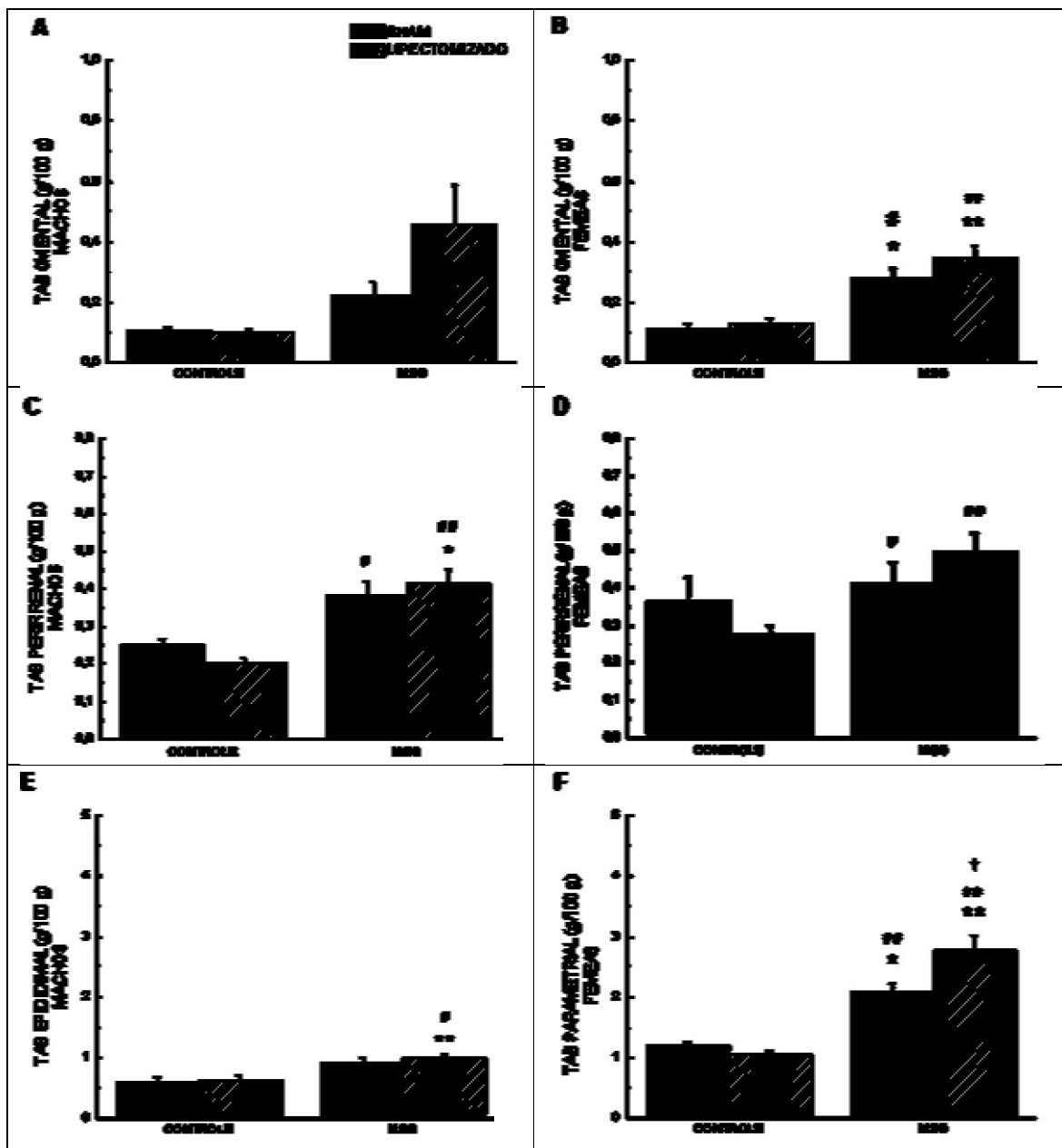


Figura 3 - Valores de TAB de ratos machos e fêmeas dos grupos controle e MSG (monosodiumglutamate) submetidos a cirurgia fictícia (sham) ou lipectomia parietal. * $p < 0,005$ e ** $p < 0,01$ diferente do grupo CON-SHAM. # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$, diferente do grupo CON--LIPEC. † $p < 0,05$ diferente do grupo MSG-SHAM. ANOVA 2 vias, *post hoc* Tukey.

A seguir, nas Figuras 4A-B apresentamos os valores de TAB-extravisceral que compreende o território retro peritoneal e parietal. Entretanto, devido ao fato da lipectomia consistir na remoção do território parietal, o mesmo não pode ser coletado na 16ª semana, coleta esta que de fato ocorreu nos grupos não lipectomizados.

Porém, para uma adequada avaliação estatística, neste gráfico consideramos apenas o território retro peritoneal para todos os grupos a fim de avaliarmos os efeitos da obesidade e da lipectomia. Em relação aos animais machos, observamos que apenas o grupo MSG-SHAM apresentou diferenças estatísticas (CON-SHAM: $0,84 \pm 0,06$; CON-LIPEC: $0,84 \pm 0,07$; MSG-SHAM: $1,72 \pm 0,17$; MSG-LIPEC: $1,34 \pm 0,14$ g/100g) (Figura 4A). Em relação às fêmeas, diferenças significativas foram observadas em ambos os grupos MSG quando comparados aos grupos controle (CON-SHAM: $0,91 \pm 0,15$; CON-LIPEC: $0,69 \pm 0,05$; MSG-SHAM: $1,66 \pm 0,16$; MSG-LIPEC: $1,84 \pm 0,23$ g/100g) (Figura 4B).

As figuras 4 C e D representam os valores de TAB-extraabdominal ou parietais. Para permitir a análise entre os grupos foram considerados o TAB-parietal coletados na 16ª semana para os grupos não lipectomizados (CON-SHAM e MSG-SHAM) e o TAB-parietal dos lipectomizados coletados na 12ª semana, isto é, quando do procedimento da lipectomia (CON-LIPEC e MSG-LIPEC).

Observamos nos animais machos que apenas o grupo MSG-SHAM apresentou diminuição significativa quando comparado ao grupo CON-SHAM (CON-SHAM: $1,17 \pm 0,06$; CON-LIPEC: $1,14 \pm 0,10$; MSG-SHAM: $2,48 \pm 0,28^{**}$; MSG-LIPEC: $3,27 \pm 0,19$ g/100g) (Figura 4C).

Resultados semelhantes foram observados nas fêmeas (CON-SHAM: $0,97 \pm 0,07$; CON-LIPEC: $0,95 \pm 0,06$; MSG-SHAM: $3,11 \pm 0,28$; MSG-LIPEC: $3,57 \pm 0,68$ g/100g) (Figura 4D).

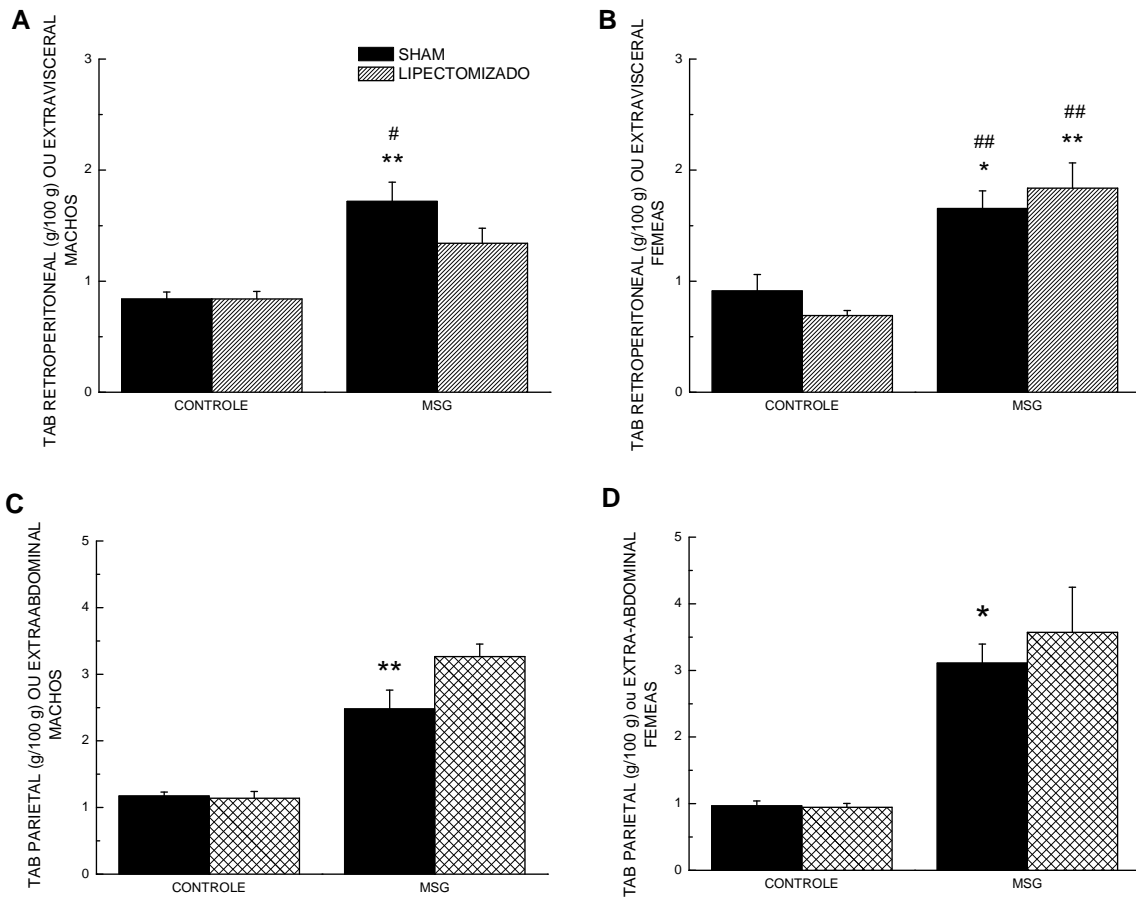


Figura 4 –Valores de TAB extra-visceral de ratos machos (A e C) e fêmeas (B e D), dos grupos controle e MSG (monosodiumglutamate) submetidos a cirurgia fictícia (sham) ou lipectomia parietal. * $p < 0,005$ e ** $p < 0,01$ diferente do grupo CON-SHAM. # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$, diferente do grupo CON-LIPEC. ANOVA 2 vias, *post hoc* Tukey.

O último aspecto avaliado neste estudo refere-se à mobilidade do TAB após a indução da obesidade e da lipectomia. Em outras palavras, as questões a serem respondidas são: uma vez que na lipectomia removemos um dos mais importantes territórios de armazenamento de gordura, o TAB-parietal, qual o comportamento dos territórios remanescentes? Todos permanecem com seus potenciais de estocagem iguais ou algum deles assume o papel do TAB-parietal? Ocorre alguma distribuição preferencial de gordura entre os TABs remanescentes? Há diferenças entre machos e fêmeas quanto a esta estocagem?

Para responder estas questões, avaliamos qual o percentual relativo de cada TAB coletado na 16ª semana em relação às gorduras totais corrigidas (g/100g) do mesmo animal. Avaliamos a mobilidade do TAB após lipectomia isoladamente (CON-LIPEC), após a indução da obesidade pelo MSG (MSG-SHAM) e após a obesidade associada à lipectomia (MSG-LIPEC).

Inicialmente, podemos observar principalmente na figura 5A, que nos animais machos, após a Lipectomia isoladamente (CON-LIPEC) houve um maior acúmulo de TAB nos territórios perirrenal, epididimal e retroperitoneal em relação aos seus respectivos grupos CON-SHAM (TAB-perirrenal: $11,6 \pm 0,5$ vs $8,4 \pm 0,6\%$, respectivamente) (TAB-epididimal: $34,5 \pm 3,4$ vs $19,7 \pm 1,7\%$, respectivamente) (TAB-retroperitoneal: $47,9 \pm 2,1$ vs $28,3 \pm 1,4\%$, respectivamente). Também foram observados aumentos significativos nestes mesmos territórios de TAB após a obesidade+lipectomia (grupo MSG-LIPEC) em relação aos mesmos respectivos grupos controle (CON-SHAM) (TAB-perirrenal: $13,0 \pm 3,0$; TAB-epididimal: $30,8 \pm 3,0$; TAB-retroperitoneal: $42,7 \pm 5,7\%$).

Não foi observado aumento percentual de TAB após a indução da obesidade em relação ao grupo CON-SHAM. Estes resultados sugerem que nos animais machos após a lipectomia promove uma maior estocagem de gorduras nos TABs perirrenal, epididimal e retroperitoneal.

Por outro lado, em relação às fêmeas (Figura 5B), observamos principalmente que o grupo CON-LIPEC apresentou percentual maior apenas nos territórios de TAB-parametrial e retroperitoneal em relação aos seus respectivos grupos controle (CON-SHAM) (TAB-parametrial: $48,1 \pm 2,8$ vs $33,9 \pm 1,4\%$, respectivamente) (TAB-retroperitoneal: $32,8 \pm 2,2$ vs $25,2 \pm 1,8\%$, respectivamente). Aumentos percentuais significativos também foram observados nestes mesmos territórios no grupo MSG-LIPEC em relação aos seus respectivos grupos controle (CON-SHAM) (TAB-parametrial: $51,1 \pm 1,3\%$) (TAB-retroperitoneal: $32,8 \pm 2,0\%$). Estes resultados sugerem que nas fêmeas, os territórios de TAB que percentualmente passam a acumular mais gordura são o TAB-parametrial e o retroperitoneal. Deve ser enfatizado, contudo, que percentualmente, o TAB-parametrial estoca uma percentagem maior que o TAB-epididimal, enquanto que em relação ao TAB-retroperitoneal ocorre o inverso em relação ao gênero, isto é, os machos estocam

um percentual maior que as fêmeas. Também deve ser enfatizado que estes dados são expressos em percentual para podermos avaliar a mobilidade do TAB entre os grupos e não a quantidade de gordura em si, pois este aspecto já foi discutido anteriormente em relação ao índice de adiposidade.

Nestes mesmos gráficos (Figura 5) também podemos comparar os efeitos da lipectomia sobre a obesidade comparando-se os animais dos grupos MSG-LIPEC e MSG-SHAM, respectivamente. Observamos que nos machos, a lipectomia nos animais obesos promoveu um aumento percentual de acumulação de gordura na seguinte ordem: TAB-perirrenal > TAB-epididimal > TAB-retroperitoneal, isto é, 86% > 84% > 41%, respectivamente (Figura 5A, valores sobre as barras). Em relação às fêmeas, observamos uma proporção diferente: TAB-parametrial > TAB-perrirrenal > TAB-retroperitoneal (85% > 47% > 25%, respectivamente).

Adicionalmente, nos grupos não submetidos à lipectomia (CON-SHAM e MSG-SHAM), cujo território de TAB-parietal foi removido na 16ª semana, podemos observar que nas fêmeas, a obesidade promoveu um maior percentual de acúmulo de gordura ($27,6 \pm 0,8$ vs $35,9 \pm 2,4\%$, respectivamente) (Figura 5B). Esta mesma significância não foi observada nos machos destes mesmos grupos (Figura 5A).

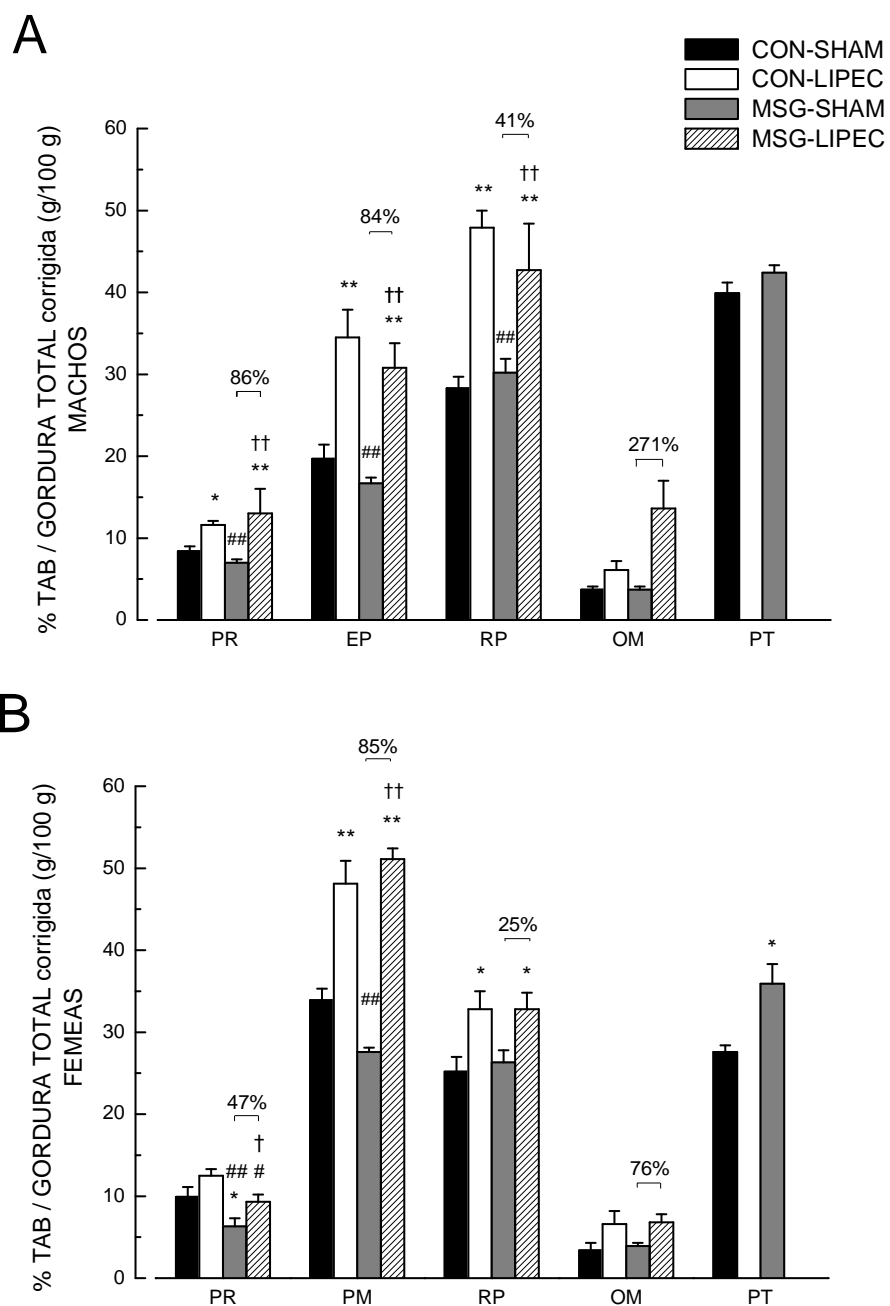


Figura 5 – Valores percentuais de TAB/gorduras totais de ratos machos (A) e fêmeas (B), dos grupos controle e MSG (monosodiumglutamate) submetidos à cirurgia fictícia (SHAM) e lipectomia parietal. PR (perirenal), EP/PM (epididimal/parametrial), RP (retroperitoneal), OM (omental), PT (parietal). * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ diferente do grupo CON-SHAM. # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$, diferente do grupo CON-LIPEC. † $p < 0,05$ e †† $p < 0,01$ diferente do grupo MSG-SHAM. ANOVA 2 vias, *post hoc* Tukey.

Nas Figuras 6 e 7 apresentamos uma avaliação mais detalhada da mobilidade do TAB, a partir dos dados mostrados na Figura 5. Inicialmente, mostramos na Figura 6 a variação percentual da gordura do grupo CON-LIPEC em relação ao grupo controle CON-SHAM e do grupo MSG-LIPEC em relação ao mesmo grupo controle (CON-SHAM) de animais machos e fêmeas de todos os territórios estudados (exceto TAB-parietal). O objetivo desta análise foi verificar qual(is) território(s) de TAB assumiram o papel de acumular gordura após a remoção do TAB-parietal pela lipectomia, tanto quando esta realizada isoladamente (CON-LIPEC/CON-SHAM), quanto realizada em associação com a obesidade (MSG-LIPEC/CON-SHAM), comparando-se estes percentuais entre machos e fêmeas.

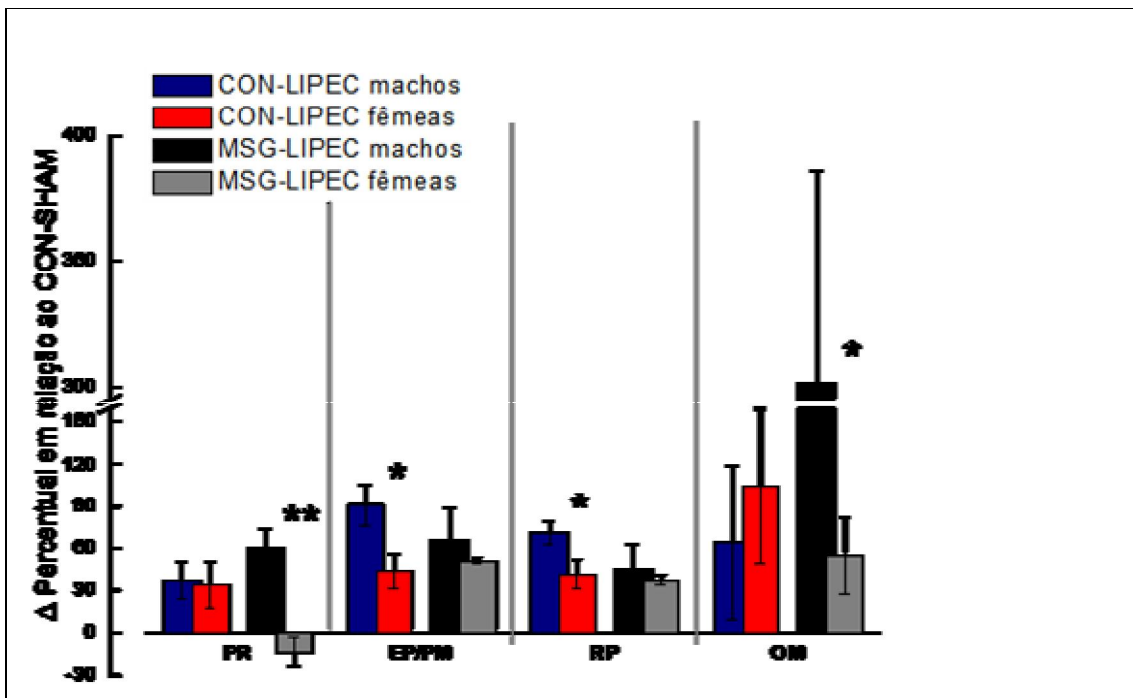


Figura 6 -Alterações percentuais de gordura dos TABsperirrenal (PR), epididimal (EP), parametrial (PM), retroperitoneal (RP) e omental (OM) dos grupos CON-LIPEC e MSG-LIPEC de animais machos e fêmeas em relação aos respectivos grupos CON-SHAM. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ entre os grupos CON-LIPEC machos e fêmeas ou entre os grupos MSG-LIPEC machos e fêmeas. Teste-*t* Student.

Podemos observar que os machos acumularam percentualmente mais gordura gonadal que as fêmeas (TAB epididimal VS parametrial). Além deste, os machos também apresentaram maior acúmulo percentual de gordura no TAB-retroperitoneal que as fêmeas.

Por outro lado, lipectomia nos animais obesos promoveu uma significativa diminuição de acúmulo percentual de gordura nos TABs perirenal e omental das fêmeas em relação aos machos.

E finalmente, para avaliar o perfil da distribuição da gordura entre os TABs após a lipectomia, apresentamos as curvas da Figura 7, comparando-se os percentuais de acúmulo/diminuição de gordura dos grupos: CON-LIPEC entre gêneros (Figura 7A), MSG-LIPEC entre gêneros (Figura 7B), CON-SHAM vs MSG-LIPEC nos machos (Figura 7C) e nas fêmeas (Figura 7D).

Inicialmente, na Figura 7A podemos observar que a distribuição de gordura após a lipectomia nas fêmeas ocorreu de forma mais uniforme entre os TABs estudados, ou seja, todos os TABs acumularam de forma proporcionalmente igual (exceto para o TAB-omental). Já nos machos, todos os TABs acumularam, mas de forma não uniforme, isto é, os TABsepididimal e retroperitoneal acumularam mais que os demais.

Na Figura 7B, observamos que a lipectomia nos animais obesos promoveu um distribuição de gordura proporcionalmente semelhante nos TABsgonadais e retroperitoneal, mas nos machos os TABsperirrenal e omentalacumularam um percentual maior que as fêmeas.

Na Figura 7C, comparando-se os efeitos da lipectomia isoladamente e nos animais obesos machos, observamos que a distribuição foi proporcionalmente semelhante entre os TABs estudados, exceto para o TAB-omental. Quando a comparação destes mesmos grupos foi feita nas fêmeas, observamos que também houve uma distribuição uniforme, exceto para o TAB-perirrenal (Figura 7D).

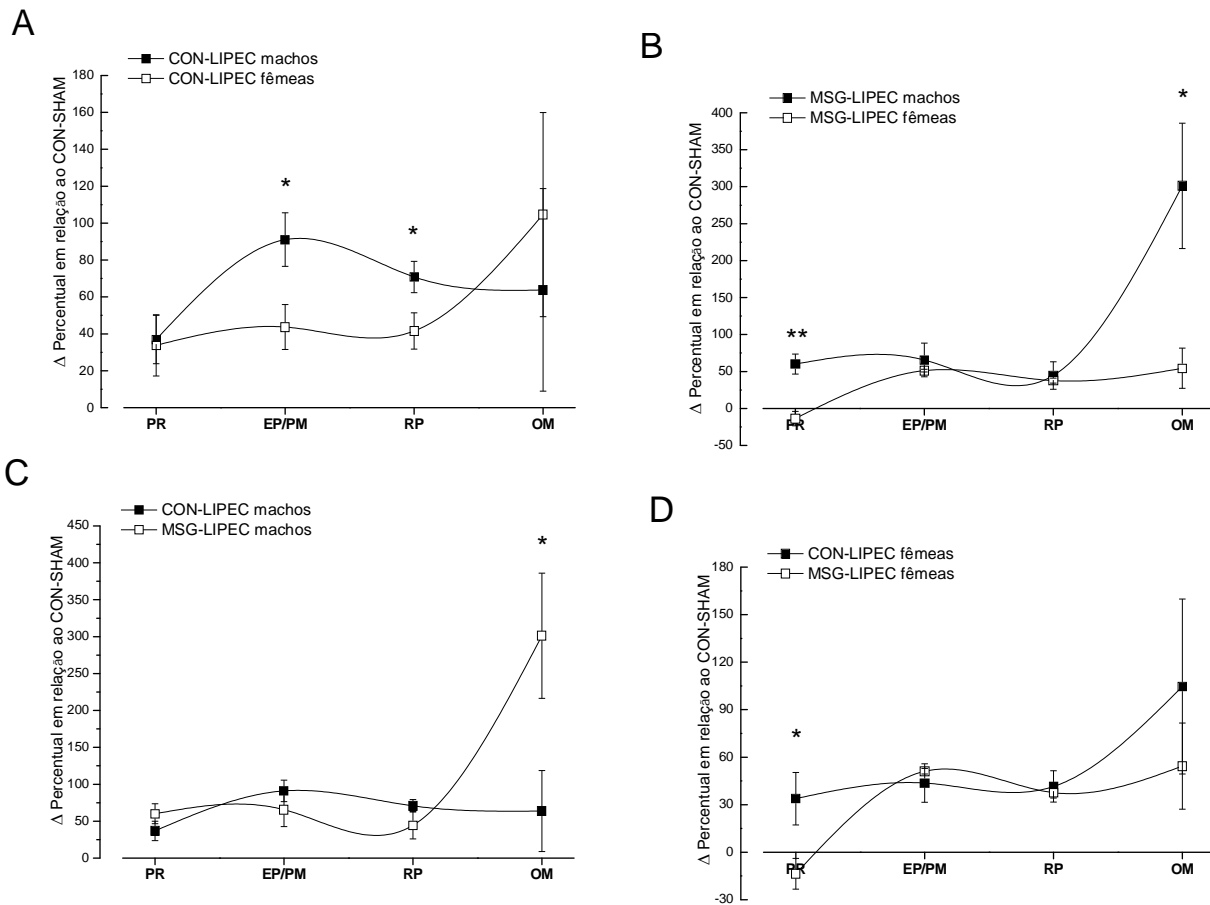


Figura 7—Alterações percentuais de gordura dos TABsperirrenal (PR), epididimal (EP), parametrial (PM), retroperitoneal (RP) e omental (OM) dos grupos CON-LIPEC e MSG-LIPEC de animais machos e fêmeas em relação aos respectivos grupos CON-SHAM. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ entre os grupos. Teste-*t* Student.

Os dados aqui obtidos mostram o seguinte:

- Peso Corporal*: uma atenuação, tanto dos machos como das fêmeas, nos grupos MSG (sham e lipectomizados) em relação dos grupos controle (sham e lipectomizados);
- Gorduras Totais*: um significativo aumento nas fêmeas MSG (sham e lipectomizadas) em relação aos grupos controle, assim como entre as fêmeas MSG. Nos machos, apenas o grupo MSG-LIPEC apresentou aumento significativo em relação aos grupos controle;

c) *Índice de Adiposidade*: observamos um aumento significativo nos grupos MSG (sham e lipectomizado) de machos e fêmeas em relação aos grupos controle. Porém, este aumento foi muito mais pronunciado nas fêmeas;

d) *TAB-Visceral*: observamos um acúmulo significativo de gorduras viscerais nas fêmeas do grupo MSG (sham e lipectomizados) em relação aos grupos controle. Surpreendentemente, observamos que as fêmeas MSG-LIPEC acumularam mais gorduras que o MSG-SHAM. Nos machos, apenas o grupo MSG-LIPEC apresentou aumentos significativos em relação aos demais grupos. Entre os gêneros, observamos que as fêmeas acumularam significativamente mais gorduras viscerais;

e) *TAB-Omental*: Apenas fêmeas dos grupos MSG apresentaram maior acúmulo em relação aos grupos controle;

f) *TAB-Perirrenal*: ambos os grupos MSG (sham e lipectomizados) de machos e fêmeas apresentaram maior acúmulo de gordura em relação aos respectivos grupos controle;

g) *TAB gonadal (epididimal e parametrial)*: aumentos significativos foram observados nas fêmeas do grupo MSG em relação aos grupos controle, inclusive entre os próprios grupos MSG (sham vs lipectomizados). Nos machos um discreto, porém significativo aumento foi observado no grupo MSG-LIPEC em relação aos demais grupos. Entre os gêneros, observamos que as fêmeas acumularam significativamente mais gorduras gonadais;

h) *TAB-Retroperitoneal*: observamos que as fêmeas do grupo MSG acumularam mais gordura em relação aos grupos controle;

i) *Percentual de TAB/Gorduras Totais*: observamos que a lipectomia (grupos CON-LIPEC e MSG-LIPEC) promoveu maior acúmulo de gorduras nos TABs Perirrenal, Epididimal e Retroperitoneal nos machos, enquanto que nas fêmeas os aumentos foram nos TABs Parametrial e Retroperitoneal.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos lipectomizados tanto nos machos, como nas fêmeas.

5. DISCUSSÃO

Buscamos no modelo de obesidade induzido pelo glutamato monossódico, um modelo seguro para avaliarmos os efeitos da lipectomia, ou seja, a retirada de uma porção significativa da gordura parietal sobre o TAB remanescente. Em outras palavras, de que maneira o TAB se comporta após este procedimento em animais de experimentação, cujo modelo mimetiza, pelo menos em parte, o quadro clínico de MetS em humanos?

Observamos no presente estudo que os animais submetidos à obesidade pelo MSG apresentaram peso corporal menor que os controles. Os dados da literatura confirmam que não se verifica aumento do peso corporal neste modelo de obesidade quando administrado na fase neonatal de ratos (Kizeret *al.* 1978). Deve ser ressaltado, que as fêmeas tratadas com MSG apresentaram um peso corporal menor ao final do estudo se comparadas aos machos, mas, como esperado, estas apresentam um peso corporal menor independente deste tratamento. Isto pode ser observado nos valores de peso corporal dos grupos controle. O ganho ponderal desses animais, por sua vez, também foi mantido dentro da faixa de normalidade. Assim, verificamos em nosso estudo que, apesar dos animais tratados com o MSG terem partido de peso corporal menor, o ganho ponderal desses animais ocorreu, embora diferente daquele observado nos ratos controle, e que manteve a diferença significativa de peso entre os grupos (lipectomizados e SHAM) e entre machos e fêmeas, até o final do estudo.

Por outro lado, ainda em relação ao peso corporal, observamos que a lipectomia por si só, não promoveu alterações significativas sobre este parâmetro, conforme pode ser observado entre os grupos controles e entre os grupos tratados com MSG, tanto em machos, quanto em fêmeas. Esta condição mimetiza bem o que ocorre após lipoaspiração em humanos.

O menor peso corporal dos ratos tratados com MSG provavelmente se deva ao menor tamanho desses animais, uma vez que entre as alterações endócrinas descritas nesse modelo está a menor secreção de hormônio do crescimento (hipossomatotropismo) (Remke *et al.* 1988). Uma diminuição no comprimento naso-anal foi anteriormente descrita por outros autores (Pizzi e Branhart, 1976; Nemeroff

et al.,1977), os quais também observaram significativas diminuições nos comportamentos exploratório e locomotor, além de normofagia. Assim, não pode ser descartado que esta mudança comportamental contribui em potencial para a ocorrência da obesidade.

O desenvolvimento da obesidade e a normofagia dos animais tratados com MSG é um aspecto bastante intrigante neste modelo. Estudos anteriores mostraram que o MSG promove a lesão de várias estruturas do SNC, dentre as quais destacamos a lesão do NAH devido sua importância nos mecanismos orexígenos e anorexígenos (Olney, 1969; Olney e Ho, 1970; Abraham *et al*, 1971; Burde *et al*, 1971; Everly, 1971; Murakami and Inouye, 1971; Olney *et al*, 1972; Shimizu *et al*, 1973; Lemkey-Johnston e Reynolds, 1974). No presente estudo, não quantificamos a ingestão de ração dos animais, uma vez que a normofagia neste modelo é um comportamento alimentar consolidado, mas a existência da obesidade foi constatada através das gorduras totais e do índice de adiposidade.

O aumento das gorduras totais foi observado nos machos e nas fêmeas tratadas com MSG. Entretanto, observamos que nas fêmeas este aumento é mais significativo que nos machos. Além disso, um resultado que despertou especial interesse foi aquele encontrado nas fêmeas obesas que foram lipectomizadas, por apresentarem um aumento significativamente maior se comparado às fêmeas obesas(MSG-SHAM). Em outras palavras, estes dados sugerem que a lipectomia nas ratas obesas pelo MSG promoveu um maior acúmulo de gorduras.

As gorduras totais no presente estudo representam a somatória de todos os territórios de TAB avaliados. Porém, uma avaliação adicional se fez necessária, uma vez que os grupos estudados apresentam diferenças de peso corporal, de gênero e de tratamentos. Para tanto, fizemos a quantificação do índice de adiposidade, que representa os valores das gorduras totais por grama de peso do animal.

Os resultados do índice de adiposidade mostraram-se significativamente aumentados tanto nos animais machos, quanto nas fêmeas tratadas com MSG. Porém, de modo surpreendente, o índice de adiposidade nas fêmeas MSG foi muito maior, equivalendo, proporcionalmente, quase ao dobro do observado nos machos. Estes dados sugerem que existem diferenças no acúmulo de gorduras em animais

tratados com MSG, conforme o gênero dos animais. Além disso, reafirma nossas observações de que a lipectomia por si, em animais não obesos, não altera o índice de adiposidade, ou seja, não induz a obesidade.

O aumento do índice de adiposidade e das gorduras totais corrigidas presentes nos animais MSG, demonstram que o modelo atende ao que é observado clinicamente, inclusive em relação à diferenciação entre gêneros. Notem que apesar das fêmeas MSG partirem de pesos menores em relação aos machos MSG, as gorduras totais corrigidas são bem mais expressivas, mostrando diferenças significativas em relação aos respectivos controles, mas o índice de adiposidade entre as fêmeas lipectomizadas foi expressivamente superior em relação a todos os grupos (controle-SHAM, controle-LIPEC e MSG-SHAM), demonstrando que existe intensa comunicação entre os diferentes sítios adiposos e, que esta comunicação difere entre os gêneros.

Vários estudos têm demonstrado que a influência prejudicial da obesidade em processos metabólicos é mediada pelo depósito de gordura intra-abdominal. Por exemplo, a área de gordura visceral tem sido correlacionada com a intolerância à glicose na presença de hiperinsulinemia durante o teste oral de tolerância à glicose, sugerindo um estado resistente à insulina (Fujioka *et al.* 1987; Despre`s *et al.* 1989; Pouliot *et al.* 1992; Jensen, 2008).

Os efeitos da administração neonatal de MSG e a resistência à insulina é relatada na literatura desde longa data. O aumento da adiposidade, apesar da hipofagia destes animais, acredita-se que foi secundária ao aumento da atividade simpática hipotalâmica que diminuiu o transporte de GLUT-4 no TAB marrom, com conseqüente diminuição da termogênese e, estes efeitos foram justificados pela diminuição dos níveis de neuro peptídeo Y (NPY) em áreas como NAH e PVN (Morris *et al.*, 1998). Macho *et al.*, 2000 encontrou aumento dos níveis de insulina, glicose e leptina nestes animais e, devido a atenuação do efeito estimulante da insulina sobre o metabolismo da glicose e acentuação do seu efeito lipogênico, favorece a síntese de lipídeos dentro dos adipócitos e o ganho de peso. Além disso a literatura vem demonstrando que existe crescimento compensatório do tecido adiposo após a lipectomia e que este crescimento pode ser mediado, em parte, por

fatores transmitidos pelo sangue que são derivados de tecidos diferentes do tecido adiposo (Hausman *et al*, 2003) que, posteriormente foi confirmado pelo aumento da expressão gênica ao nível hepático, após dez dias da lipectomia, das enzimas lipogênicas, biossíntese de esteróides e gliconeogênese, além do aumento dos níveis de triacilglicerol, glicose, insulina e diminuição dos níveis de adiponectina (Ling *et al*, 2014). Acreditamos nesta possibilidade como plausível para explicar nossos achados referentes à mobilidade do tecido adiposo visceral à partir da lipectomia como estímulo extra nos animais obesos pelo MSG. Somado a isto, efeitos secundados pelos baixos níveis de adiponectina reprimem a gliconeogênese e piora a sensibilidade à insulina (Combs *et al*. 2001) e é fator de risco independente para desenvolver diabetes mellitus (Hara *et al*, 2005) e síndrome metabólica (Renaldi *et al*, 2009).

A mobilidade das gorduras nos diferentes territórios de TAB após a lipectomia em animais obesos foi um dos objetivos deste estudo. Os territórios de TAB coletados foram agrupados como TAB-viscerais (perirrenal + omental + gonadal (epididimal/parametrial) e TAB-extravisceral (retroperitoneal + parietal⁶). Observamos inicialmente que o acúmulo de TAB-visceral diferiu significativamente entre os machos e fêmeas tratados com MSG. As últimas décadas de pesquisa têm demonstrado que a noção apresentada em 1947 por Vague (Vague J 1947) de que a obesidade não é uma condição homogênea, vem sendo observada em outros artigos, por exemplo avaliando resultado do jejum de seis dias nestes animais, ocasionando diminuição significativa do coxim adiposo retroperitoneal (Ribeiro *et al*, 1989) e a distribuição regional do tecido adiposo é importante para a compreensão da obesidade e suas correlações com distúrbios do metabolismo da glicose e lipídeos (Bouchard *et al*. 1993).

Estas hipóteses foram avaliadas clinicamente no estudo da população de Framingham onde gorduras parietal e visceral foram avaliadas por exames de imagem e analisados separadamente em relação a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM-II) e síndrome metabólica (MetS), onde concluíram que tanto o TAB parietal quanto o TAB visceral estavam correlacionados

⁶Para os grupos de animais lipectomizados, devido a remoção do TAB-parietal, o TAB-extravisceral compreendeu apenas o TAB-retroperitoneal.

com fatores de risco metabólicos, embora com o TAB visceral mais fortemente associado a um perfil de risco metabólico adverso, concluindo que a gordura visceral é um depósito de gordura patogênico único (Fox, 2007). Este mesmo autor em 2010, publicou sobre o Jackson Heart Study reforçando que o TAB visceral apresenta mais associação com fatores de risco cardiometabólicos adversos que o parietal, embora referindo diferenças em relação ao papel deste tipo específico de gorduras, pois seus achados foram consistentes com um papel patogênico da adiposidade abdominal em participantes americanos de ascendência africana (Liu *et al.*, 2010).

Brasileiros avaliados por ângio-tomografia computadorizada, mostraram que a presença de tecido adiposo visceral elevado estava associada à presença de doença arterial. O mesmo não foi observado com medidas antropométricas (circunferência da cintura, relação cintura-quadril e IMC) (Marques *et al.* 2010).

No ano seguinte, estudo com americanos de descendência africana observaram que tanto esteatose hepática como o TAB visceral estão envolvidos de forma independente no risco cardiometabólico, mas as associações são mais fortes para o TAB visceral do que para o fígado gordo (Liu *et al.* 2011).

Estudo de predição de adiposidade visceral e sua relação com risco cardiometabólico (INPIRE ME IAA), onde foram alocados pacientes de 29 países, encontrou relação entre gordura visceral e DM-II. Altos índices de adiposidade visceral mensurados por tomografia computadorizada foram associados ao elevado risco de DM-II, em ambos os gêneros, enquanto o acúmulo adiposo parietal não foi relacionado com diabetes em homens e teve relação inversa com esta doença nas mulheres com 20% de redução (Smith *et al.* 2012).

Estudo transversal correlacionou os achados encontrados no estudo de Framingham (3.170 americanos europeus) e de Jackson (2035 africanos americanos), buscando responder se a correlação entre gordura visceral e doenças cardiometabólicas apresentavam diferenças entre pessoas de ascendências diferentes, concluíram que a associação relativa entre o TAB visceral e os fatores de risco cardiometabólicos foi mais fraca nas mulheres do Jackson Heart Study em comparação com as mulheres de Framingham Heart Study, enquanto que associações mais fortes com triglicérides e HDL foram observadas em homens de Jackson Heart Study (Liu *et al.* 2014). Estes dados clínicos foram semelhantes aos nossos achados experimentais

onde as diferenças entre gêneros foram marcantes e, se observarmos, desde 2010 estes autores não citam mais o TAB visceral como tecido único. Nossos achados demonstram que os TABs viscerais apresentam respostas diferentes ao mesmo estímulo (lipectomia parietal) e a mobilidade do TAB visceral ocorre de forma diferente entre os gêneros.

Os adipócitos de pacientes obesos são caracterizados por função endócrina alterada, levando a uma secreção aumentada de adipocinas pró-inflamatórias (Trayhurn e Beattie, 2001; Sell *et al.* 2006; Sell *et al.* 2010). Assim, a desregulação da secreção de adipocinas está relacionada a doenças metabólicas. A ativação das vias inflamatórias leva à resistência à insulina nos tecidos periféricos, como o músculo esquelético e o próprio tecido adiposo, constituindo um defeito precoce na patogênese do DM-2 (DeFronzo e Tripathy, 2009). O conceito de tecido adiposo como órgão endócrino já está bem estabelecido na literatura, mas este conceito em relação ao tecido muscular é mais recente, afinal só na última década é que foi demonstrado que o músculo esquelético é um órgão endócrino ativo que liberta miocinas que são descritas para se comunicarem com células de maneira autócrina / parácrina, localmente dentro dos músculos, ou de forma endócrina para tecidos distantes (Pedersen, 2009, 2011; Pedersen e Febbraio, 2012).

Interessante que analisando os animais controle verificou que a lipectomia (ao contrário do observado nos animais MSG) não alterou peso, gorduras totais corrigidas nem índice de adiposidade até a 16ª semana (momento onde os animais foram sacrificados), ou seja, o procedimento feito nos animais controle, não ocasionou diferença estatística em nenhum destes parâmetros avaliados.

Isto pode ser devido à descoberta relativamente recente de que algumas miocinas (peptídeos secretados pelos músculos) também são produzidas pelo tecido adiposo, que ativa a termogênese no TAB *in vitro* e *in vivo*, promovendo algumas funções metabólicas e dissipação de energia nestas células. Os animais obesos têm uma maior expressão deste peptídeo, o que sugere algum nível de resistência para seus efeitos na obesidade. (Raschke *et al.* 2013; Roca-Rivada, *et al.* 2013).

O reconhecimento do papel do tecido adiposo na patogênese da MetS, juntamente com os efeitos positivos da cirurgia bariátrica, levou à hipótese de que a remoção do

excesso de tecido adiposo subcutâneo aliviaria os efeitos da obesidade. Assim, a lipectomia oferece uma oportunidade única para diminuir permanentemente o número absoluto de células de gordura, embora seu papel funcional permaneça obscuro (Fuler, 2013).

Durante o procedimento de lipoaspiração, o tecido adiposo visceral fica intacto, mas o parietal sofre diminuição, o que ocasiona preocupação se a remoção deste TAB pode resultar em aumento substancial de volume do território visceral. Esta preocupação é confirmada em estudos experimentais com animais lipectomizados que receberam dieta rica em gordura e apresentaram resistência à insulina, hipertrigliceridemia e esteatose hepática após 90 dias do procedimento (Benattiet *al*, 2011). Clinicamente, em mulheres não obesas, foi encontrado, após 1 ano da lipoaspiração, o retorno da gordura das coxas para o abdome (Hernandes *et al*, 2011).

Diferentemente, em 2014, Yazigi encontrou em mulheres não obesas em programa de atividade física ou não, que níveis séricos de IL-6, TNF-a e IL-10 não sofreram alteração em nenhum grupo após a lipoaspiração, mas observaram aumento da expressão de genes inflamatórios no tecido adiposo das coxas e abdome e diminuição de expressão do mRNA de adiponectina nestes mesmos locais, seis meses após a lipoaspiração (Yazigi *et al*, 2014). Por fim, em meta análise mais recente, evidências demonstram que a lipectomia abdominal em mulheres não afeta significativamente os componentes da MetS e da sensibilidade à insulina (Seretis *et al*, 2015).

Nossos resultados mostraram que um possível motivo deste questionamento que ainda se mantém sem definição, possa advir da não separação prévia daqueles animais que estão aptos ou não para ser submetidos à lipectomia, pois o aumento nos territórios viscerais ocorreu, e de forma diferente conforme o território visceral avaliado nos animais obesos (MSG), mas este crescimento não foi observado nos animais que não apresentavam obesidade (controles), podendo estar aí o motivo de tais controvérsias.

Devido à informação atual que o TAB assim como o músculo esquelético se comunica através de moléculas proteicas (adipocinas e miocinas) liberadas desses

tecidos, estas mesmas proteínas são consideradas mediadoras da comunicação entre diferentes órgãos, mas evidências recentes apontam para uma hierarquia estrutural muito mais complexa de crosstalk, mediada por organelas intracelulares como inflamassomas e autofagossomos que embora identificados para regular a comunicação entre órgãos, isto ocorre de forma indireta e ainda incompletamente compreendida (Indrakusuma *et al.* 2015).

Quando analisamos os territórios adiposos viscerais em separado observamos que estes apresentam crescimento diferente, dado este ainda não encontrado na literatura, exceto em relação aos territórios epididimal, omental e perirrenal. Observamos que a gordura visceral perirrenal nos machos lipectomizados teve um crescimento de 86% (maior crescimento nos machos) em relação aos controles e este valor é superior aos 84% de crescimento observado na gordura epididimal.

A literatura mostra que lipectomia epididimal atenua dislipidemia e aterogênese induzida por hipóxia intermitente, mas não melhorou a sensibilidade à insulina, ou seja, o remodelamento do TAB visceral ocasiona respostas funcionais e inflamatórias independente da presença de obesidade (Poulain *et al.* 2014).

Ressecções de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal em animais obesos induzidos por dieta de cafeteria mostraram um aumento da lipogênese e induziu recrescimento das áreas viscerais excisadas e possivelmente o crescimento de áreas não excisadas posteriormente (Bueno *et al.* 2011). Quando estes mesmos sítios de gordura são removidos (retroperitoneal e epididimal) e os animais são submetidos a exercícios físicos, o recrescimento foi impedido, mas naqueles sedentários não, embora os recrescimentos tenham sido diferentes nos diferentes sítios adiposos, demonstrando assim que o recrescimento não é uniforme e depende do sítio adiposo excisado (Habibante *et al.* 2010). Nossos achados mostraram que o crescimento dos diversos sítios viscerais ocorreu de forma percentualmente diferente entre eles (retroperitoneal, epididimal/parametrial, perirrenal e omental) e entre os gêneros. A literatura é pobre no estudo destes crescimentos de TAB visceral em separado, como no nosso estudo, tendo como exemplo o crescimento de 86% da gordura perirrenal nos machos e 46% nas fêmeas, mas abundante no estudo do crescimento de todos eles juntos, numa generalização chamada de

gordura visceral (como se fosse um único sítio adiposo e não vários). Em 2008, estudos de Tokuyama relatam que na MetS iniciada pela obesidade, ocorrem alterações estruturais e funcionais semelhantes à doença renal diabética e que uma dieta rica em gordura causou aumento da pressão arterial, hiperinsulinemia, ativação do sistema renina-angiotensina, hiperfiltração glomerular e alterações estruturais no rim que podem ser os precursores da lesão glomerular mais grave associada à obesidade prolongada. Além disso, relatam que os tecidos adiposos perirrenais possam ser uma fonte de quimiocinas inflamatórias, estimuladas *in situ* para exacerbar a inflamação renal (Tokuyama *et al.* 2008). Serão necessários mais estudos correlacionando o aumento na expressão de genes nestes territórios em separado e sua correlação com níveis séricos de fatores inflamatórios e estresse oxidativo.

O maior achado deste estudo está na maneira como ocorreu a mobilidade do TAB nas fêmeas obesas após a lipectomia, ou seja, um significativo aumento da deposição de gordura nos TABs viscerais em relação às fêmeas obesas sem lipectomia. Uma hipótese para explicar estes achados está relacionada aos efeitos dos hormônios femininos sobre o TAB, em particular, o estradiol. Estudos de Nascimento em 1991 mostraram que existe uma resposta sexo dependente no desenvolvimento da obesidade através do glutamato (Nascimento *et al.*, 1991). Uma das possibilidades seria devido às fêmeas obesas apresentarem significativa diminuição do peso ovariano e uterino com conseqüente diminuição do número de folículos primordiais e de graafian com diminuição dos níveis de estradiol (E2) culminando com obesidade e diminuição do crescimento corporal (Miskowiak *et al.*, 1999). Heine e cols. (2000) sugeriram anteriormente que o estrogênio regula a quantidade de tecido adiposo branco de forma inibitória através dos RE- α , sendo que a ausência deste receptor causaria hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, resistência à insulina e intolerância à glicose em ambos os sexos. Naaz e cols (2002) propõem que o tecido adiposo é altamente responsivo aos receptores estrogênicos (RE) alfa e beta (RE- α e RE- β), havendo um papel mais importante para os ER- α (C J Park *et al.* 2011). Por outro lado, o E2 teria efeito protetor na resistência à insulina (Kumagai *et al.*, 1993; Louet *et al.*, 2004) além de efeitos antidiabéticos e auxiliares na diminuição do peso corporal mesmo com dieta rica em gordura em ratas (Bryzgalova *et al.* 2008). Estudos anteriores, do nosso laboratório,

mostraram que a avaliação semanal do peso corporal revelou um significativo aumento no ganho de peso de fêmeas ovariectomizadas em relação ao grupo não ovariectomizado (Gava, 2010). Estes achados corroboram com outros estudos da literatura (Tofovic *et al.*, 2006; Wegorzewska *et al.*, 2008) e se somam aos níveis diminuídos de E2 encontrados em ratas obesas pelo MSG (Castrogiovani *et al.*, 2008). A reposição de E2 a ratas ovariectomizadas contribuiu diretamente para a manutenção da sensibilidade à insulina durante a fase inicial de desenvolvimento da disfunção metabólica, possivelmente através da prevenção da inflamação de baixo grau no TAB, de tal forma que deve ser considerado que, embora multifatorial, esta mobilidade adiposa seja proporcionada também pelo hipoestrogenismo (Shen *et al.*, 2014). Acreditamos que estes fatores, associados à resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, que aumentam os níveis de corticosteróides, potencializam o que já é encontrado nestes animais, inibindo ainda mais a ação estrogênica, justificando nossos achados nas fêmeas obesas e lipectomizadas.

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo nos permitem concluir que o tratamento com MSG induz a obesidade de forma diferente em relação ao gênero e a lipectomia associada a este tipo de obesidade aumenta os sítios viscerais perireal, epididimal e retroperitoneal nos machos e, parametrial e retroperitoneal nas fêmeas, sendo mais pronunciado nestas. A lipectomia nos animais controle não promoveu nenhum acúmulo adicional dos TABs. A forma com que a mobilidade dos TABs ocorreu neste estudo, nos indivíduos obesos pelo glutamato monossódico, também nos permite inferir que o TAB visceral não pode ser considerado como sendo um tecido único.

7. REFERÊNCIAS

Abraham, R., W. Dougherty, L. Goldberg and F. Coulston. The response of the hypothalamus to high doses of monosodium glutamate in mice and monkeys. Cytochemistry and ultra- structural study of lysosomal changes. *Expl. Molec. Path.* 15: 43 - 60, 1971.

Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-32.

Alberti, K. G. et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, v. 366(9491), p. 1059-1062, 2005.

Alberti, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, v. 23(5), p. 469-480, 2006.

American Society for Aesthetic Plastic Surgery. ASAPS 2014 statistics on cosmetic surgery. Available at:<http://www.surgery.org/media/news-releases/the-american-societyfor-aesthetic-plastic-surgery-reports-americans-spent-largestamount-on-cosmetic-surger>. Accessed January 12, 2015.

Anjos, L. A. Obesidade e saúde pública. *Cad saúde pública*, v. 23, n. 6, 2007.

Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD; Endocrine Society.. Pharmacological management of obesity: na endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2015 Feb;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415. Epub 2015 Jan 15. Erratum in: *J ClinEndocrinolMetab.* 2015 May;100(5):2135-6. PubMed PMID: 25590212.

Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets.* 2010 Jan;11(1):122-35. Review. PubMed PMID: 20017725.

Balbo SL, Bonfleur ML, Carneiro EM, Amaral ME, Filiputti E, Mathias PC. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose

and neurotransmitters. *Diabetes Metab.* 2002 Dec;28(6 Pt 2):3S13-7; discussion3S108-12. PubMed PMID: 12688628.

Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin. EndocrinolMetab.* 2002 May;87(5):2084-9. PubMed PMID: 11994345.

Bentorp, E. et al. Liposuction in Dercum's disease: impact on haemostatic factors associated with cardiovascular disease and insulin sensitivity. *J Intern Med.* v. 243(3), p. 197-201, 1998.

Benatti FB, Lira FS, Oyama LM, Nascimento CMPO, Lancha Junior AH. Strategies for reducing body fat mass: effects of liposuction and exercise on cardiovascular risk factors and adiposity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:141---54

Benatti F, Solis M, Artioli G, Montag E, Painelli V, Saito F, Baptista L, Costa LA, Neves R, Seelaender M, Ferrioli E, Pfrimer K, Lima F, Roschel H, Gualano B, Lancha A Jr. Liposuction induces a compensatory increase of visceral fat which is effectively counteracted by physical activity: a randomized trial. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012 Jul;97(7):2388-95. doi: 10.1210/jc.2012-1012. Epub 2012 Apr 26. PubMed PMID: 22539589.

Björntorp P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993 May;1(3):206-22. Review. PubMed PMID: 16350574.

Bloch KV, Cardoso MA, Sichieri R. Study of Cardiovascular Risk Factors in Adolescents (ERICA): results and potentiality. *Rev Saude Publica.* 2016 Feb;50 Suppl 1:2s. doi: 10.1590/S01518-8787.201605000SUPL1AP. English, Portuguese. PubMed PMID: 26910543; PubMed Central PMCID: PMC4767038.

Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine.* 2004 Mar-Apr;23(2-3):177-82. Review. PubMed PMID: 15146098.

Bouchard C, Despre's J-P, Maurie`ge PO1993 Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 14:72–93

BOYKO, E. J. et al. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*, v. 23, p. 465-471, 2000.

Bryzgalova G, Lundholm L, Portwood N, Gustafsson JA, Khan A, Efendic S, Dahlman-Wright K. Mechanisms of antidiabetogenic and body weight-lowering effects of estrogen in high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Oct;295(4):E904-12. doi: 10.1152/ajpendo.90248.2008. Epub 2008 Aug 12. PubMed PMID: 18697913; PubMed Central PMCID: PMC2575902.

Bueno AA, Habitante CA, Oyama LM, Estadella D, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM. White adipose tissue re-growth after partial lipectomy in high fat diet induced obese wistar rats. *J Physiol Sci*. 2011 Jan;61(1):55-63. doi: 10.1007/s12576-010-0122-y. Epub 2010 Dec 8. PubMed PMID: 21140253

Burde, R. M., Acute B. Schainker and J. Kayes. Monosodium glutamate: Acute effect of oral and subcutaneous administration on the arcuate nucleus of the hypothalamus in mice and rats. *Nature*, (Lond.), 233:58 - 60, 1971.

BURROWS, R. Childhood obesity prevention and treatment strategy to decrease the occurrence of non-communicable chronic diseases. *Rev Med Chile*, v. 128, p. 105-110, 2000.

Calle, E. E. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, v. 341(15), p. 1097-1105, 1999.

Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*. 2014 Jan 8;220(2):T47-59. doi: 10.1530/JOE-13-0339. Print 2014 Feb. Review. PubMed PMID: 24403378; PubMed Central PMCID: PMC3887367.

Carneiro G, Faria NA, Ribeiro Filho FF, Lerario D, Ferreira SR, Zanella MT. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):306-11.

Cartwright MJ, Schlauch K, Lenburg ME, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Cartwright A, Thomou T, Kirkland JL. Aging, depot origin, and preadipocyte gene expression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Mar;65(3):242-51. doi:

10.1093/gerona/glp213.Epub 2010 Jan 27. PubMed PMID: 20106964; PubMed Central PMCID: PMC2904595

Castrogiovanni D, Gaillard RC, Giovambattista A, Spinedi E. Neuroendocrine, metabolic, and immune functions during the acute phase response of inflammatory stress in monosodium L-glutamate-damaged, hyperadipose male rat. *Neuroendocrinology*. 2008;88(3):227-34. doi: 10.1159/000124131. Epub 2008 Apr 2. PubMed PMID: 18382067.

CEFALU, W. et al. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism*, v. 44, p. 954-959, 1995.

Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347-55. Epub 2005 Sep 8. PubMed PMID: 16150820.

Chow I, Alghoul MS, Khavanin N, Hanwright PJ, Mayer KE, Hume KM, Murphy RX Jr, Gutowski KA, Kim JY. Is There a Safe Lipoaspirate Volume? A Risk Assessment Model of Liposuction Volume as a Function of Body Mass Index. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Sep;136(3):474-83. doi: 10.1097/PRS.0000000000001498. PubMed PMID: 26313819.

Chow I, Alghoul MS, Khavanin N, Hanwright PJ, Mayer KE, Hume KM, Murphy RX Jr, Gutowski KA, Kim JY. Reply: Is There a Safe Lipoaspirate Volume? A Risk Assessment Model of Liposuction Volume as a Function of Body Mass Index. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Apr;137(4):756e-758e. doi:10.1097/01.prs.0000480035.97330.6b. PubMed PMID: 26752357

Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, Martin CK, Blair SN, Bouchard C. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19657. doi: 10.1371/journal.pone.0019657. Epub 2011 May 25. PubMed PMID: 21647427; PubMed Central PMCID: PMC3102055.

- C. J. Park, Z. Zhao, C. Glidewell-Kenney et al., " Genetic rescue of nonclassical ER α signaling normalizes energy balance in obese Er α -null mutant mice," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 121, no. 2, pp. 604–612, 2011.
- Cohen, A. I. An electron microscopic study of the modification by monosodium glutamate of the retinas of normal and rodless mice. *Am. J. Anat.* 120: 319, 1967.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001 Dec;108(12):1875-81. PubMed PMID: 11748271; PubMed Central PMCID: PMC209474.
- Comiskey, C. Cosmetic surgery in Paris in 1926: the case of the amputated leg. *J Women's History.* 2004;16:30–54
- Cox-York K, Wei Y, Wang D, Pagliassotti MJ, Foster MT. Lower body adipose tissue removal decreases glucose tolerance and insulin sensitivity in mice with exposure to high fat diet. *Adipocyte.* 2014 Dec 20;4(1):32-43. doi:10.4161/21623945.2014.957988. eCollection 2015 Jan-Mar. PubMed PMID: 26167400; PubMed Central PMCID: PMC4496982.
- Danilla S, Longton C, Valenzuela K, Cavada G, Norambuena H, Tabilo C, et al. Suction-assisted lipectomy fails to improve cardiovascular metabolic markers of disease: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:1557---63
- Dawson R, Annau Z. A behavioral assessment of arcuate nucleus damage after a single injection of monosodium glutamate. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1983;5:399-406.
- DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Nov;32 Suppl 2:S157-63. doi: 10.2337/dc09-S302. Review. PubMed PMID: 19875544; PubMed Central PMCID: PMC2811436.
- De Mello MA, de Souza CT, Braga LR, dos Santos JW, Ribeiro IA, Gobatto CA. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2001;33(1):63-71.

Despre`s J-P, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, The´riault G, Pinault S, Bouchard C 1989 Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 38: 304–309

Despre´s JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7. Review. PubMed PMID: 17167477.

Divoux A, Clément K. Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e494-503. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00811.x. Epub 2011 Mar 2. Review. PubMed PMID: 21366833.do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CE, Hall JE. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *CurrHypertens Rep*. 2016 Jul;18(7):58. doi: 10.1007/s11906-016-0658-1. Review. PubMed PMID:27262997.

Dolnikoff MS, Kater CE, Egami M, de Andrade IS, Marmo MR. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rat. *Neuroendocrinology*. 1988 Dec;48(6):645-9. PubMed PMID: 3251163.

Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K1987 Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1:821–824

Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretzschmar K, Simons BD, Charalambous M, Ferron SR, Herault Y, Pavlovic G, Ferguson-Smith AC, Watt FM. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*. 2013 Dec 12;504(7479):277-81. doi: 10.1038/nature12783. PubMed PMID: 24336287; PubMed Central PMCID: PMC3868929

Ducimetie`re P, Richard J, Cambien F1986 The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and risk of coronary heart disease: The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 10:229–240

Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41(5):1072-9.

Everly, J. L. Light microscopic examination of MSG-induced lesions in brain of fetal and neonatal rats. *Anat. Rec.* 169: 312,1971. Lemkey-Johnston, N. and W. A. Reynolds. Nature and extent of brain lesions in mice related to ingestion of monosodium glutamate: A light and electron microscope study. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 33:74 - 97, 1974.

Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, Marks-Shulman PA, Eckhauser AW, Richards WO, Klein S, Abumrad NN. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):448-55. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.056. Epub 2010 May 7. PubMed PMID: 20457158; PubMed Central PMCID: PMC2910849.

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5):911-9

Feinleib M 1985 Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Intern Med* 103:1019–1024

Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016 Jun 7;315(21):2284-91. doi: 10.1001/jama.2016.6458. PubMed PMID: 27272580.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83: S192-203

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116: 39--48.

Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S 1987 Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36:54–59

Fuller JC, Nguyen C, Moulton-Barrett RE. Reply: Weight reduction following

abdominoplasty: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2013

Aug;132(2):316e-317e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a19fc9. PubMed PMID: 23897364.

Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:827—47

Gava P.L. Avaliação cardiovascular e respiratória de ratas ooforectomizadas submetidas a hipertensão arterial pulmonar induzida pela monocrotalins. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo.

GIESE, S. Y. Safety considerations in large-volume lipoplasty. *Aesthet Surg J*, v. 21(6), p. 545-548, 2001.

Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Body fat distribution and hypertension incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(2):127-34.

Glicenstein J. [Dujarier's case]. *Ann Chir Plast Esthet*. 1989;34(3):290-2. French. PubMed PMID: 2473691.

Grazer FM, de Jong RH. Fatal outcomes from liposuction: census survey of cosmetic surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Jan;105(1):436-46; discussion 447-8. PubMed PMID: 10627013.

GUH, D. P. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v. 25, p. 9-88, 2009.

Habitante CA, Oyama LM, Bueno AA, Ribeiro EB, Estadella D, Dâmaso AR, Nascimento CM. Exercise training in rats impairs the replenishment of white adipose tissue after partial lipectomy. *Eur J Appl Physiol*. 2010Jun;109(3):371-7. doi: 10.1007/s00421-010-1358-1. Epub 2010 Jan 30. PubMed PMID: 20112028.

Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2008 Sep;37(3):753-68, x-xi. doi:10.1016/j.ecl.2008.07.002. Review. PubMed PMID: 18775362; PubMed Central PMCID:PMC2659415.

Hall KD, Guo J, Dore M, Chow CC. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact. *PLoS One.* 2009 Nov 25;4(11):e7940. doi:10.1371/journal.pone.0007940. PubMed PMID: 19946359; PubMed Central PMCID:PMC2775916.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010 Jun 4;285(23):17271-6. doi:10.1074/jbc.R110.113175. Epub 2010 Mar 26. Review. PubMed PMID: 20348094; PubMed Central PMCID: PMC2878489.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015 Mar 13;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697. Review. PubMed PMID: 25767285; PubMed Central PMCID: PMC4363087.

Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep.* 2005 Apr;5(2):136-40. Review. PubMed PMID: 15794918.

Hausman DB, Lu J, Ryan DH, Flatt WP, Harris RB. Compensatory growth of adipose tissue after partial lipectomy: involvement of serum factors. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004 Jun;229(6):512-20. PubMed PMID: 15169970.

Hayashi, T. et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med*, v. 140, p. 992-1000, 2004.

HAYASHI, T. et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med*, v. 140, p. 992-1000, 2004.

Hirata AE, Andrade IS, Vaskevicius P, Dolnikoff MS. Monosodiumglutamate (MSG) – obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. *BrazJ Med Biol Res.* 1997;30:671-4.

Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.97, n.23, p.12729-34, 2000.

Honigman R, Castle DJ. Aging and cosmetic enhancement. *Clin Interv Aging*.2006;1(2):115-9. Review. PubMed PMID: 18044108; PubMed Central PMCID: PMC2695163.

Horská K, Kučerová J, Suchý P, Kotolová H. Metabolic syndrome - dysregulation of adipose tissue endocrine function. *Ceska Slov Farm*. 2014 Aug;63(4):152-9. Review. PubMed PMID: 25246153.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91. PubMed PMID: 7678183.

H. Weil-Malherbe. The Action of Glutamic Acid in Hypoglycaemic Coma. *The British Journal of Psychiatry* Oct 1949, 95 (401):930-944.

<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>

<http://nutritionforgrowth.org/nutrition-growth/>

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/aisa/noticias-aisa/25228-brasil-alerta-sobre-consequencias-da-ma-nutricao-e-obesidade-infantil>

Illouz, Y.G. A new technique for localized fat deposit. *Les Nouvelles Esthetiques*, Paris; 1978

Illouz, Y.G. Une nouvelle technique pour les lipodystrophies localisées. *La Revue de Chirurgie Esthétique de Langue Française*. 1980;6:10–12 ([in French])

Indrakusuma I, Sell H, Eckel J. Novel Mediators of Adipose Tissue and Muscle Crosstalk. *Curr Obes Rep*. 2015 Dec;4(4):411-7. doi: 10.1007/s13679-015-0174-7. Review. PubMed PMID: 26349436.

ISAPS, <https://www.isaps.org/Media/Default/global-statistics/2015%20ISAPS%20Results.pdf> (consultado em 11/07/2017)

Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, Blaak EE, Feskens EJ, Jansen EH, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jun;39(6):437-44. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02129.x. Epub 2009 Apr 9. PubMed PMID: 19397692.

James WP, Chunming C, Inoue S. Appropriate Asian body mass indices? *Obes Rev.* 2002 Aug;3(3):139. PubMed PMID: 12164464

Jefferis BJ, Papacosta O, Owen CG, Wannamethee SG, Humphries SE, Woodward M, Lennon LT, Thomson A, Welsh P, Rumley A, Lowe GD, Whincup PH. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis.* 2011 Jul;217(1):227-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.015. Epub 2011 Mar 24. Review. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2011 Dec;219(2):970. PubMed PMID: 21481392; PubMed Central PMCID: PMC3146704.

Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S57-63. doi:10.1210/jc.2008-1585. Review. PubMed PMID: 18987271; PubMed Central PMCID: PMC2585758.

Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med.* 2012 Jun 21;366(25):2333-8. doi: 10.1056/NEJMp1113569. PubMed PMID: 22716973.

Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, Berglund G, Janzon L. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three year follow-up of 22025 men from an urban Swedish population.

Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(8):1046-53.

Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 110:1100-1107

Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes III, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(2):183-90.

Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. Epub 2014 Mar 11. Review. PubMed PMID: 24711954; PubMed Central PMCID: PMC3966331.

Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008 Sep;32(9):1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102. Epub 2008 Jul 8. Review. PubMed PMID: 18607383.

Keys A1980 Overweight, obesity, coronary heart disease and mortality. *Nutr Rev* 38:297–307

Kim SH, Chung JH, Song SW, Jung WS, Lee YA, Kim HN. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *DiabetolMetabSyndr.* 2016 Feb 12;8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127 7.eCollection 2016. PubMed PMID: 26877772; PubMed Central PMCID: PMC4751727.

KISSBAH, A. H. et al. Relation of body fat distribution to methabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 54(2), p. 254-260, 1982.

Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994 Oct;74(4):761-811. Review. PubMed PMID: 7938225.

Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J ClinEndocrinolMetab.* 1982 Feb;54(2):254-60. PubMed PMID: 7033275.

Kizer JS, Nemeroff CB, Youngblood WW. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. *Pharmacol Rev.* 1977 Dec;29(4):301-18. Review. PubMed PMID:364498.

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000 Apr 6;404(6778):635-43. Review. PubMed PMID: 10766250.

KUK, J. L. et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*, v. 14, p. 336-341, 2006.

LAMBERT, E. V. et al. Metabolic response to localized surgical fat removal in nonobese women. *Aesthetic Plast Surg*, v. 15(2), p. 105-110, 1991.

Lacy EL, Bartness TJ. Effects of white adipose tissue grafts on total body fat and cellularity are dependent on graft type and location. *Am J PhysiolRegullIntegr Comp Physiol*. 2005 Aug;289(2):R380-R388. Epub 2005 Mar 31. PubMed PMID: 15802559.

Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ*. 1984;289:1257-61.

Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L 1984 Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin ResEd)* 289:1257–1261

Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G 1984 Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin ResEd)* 288:1401–1404 Larsson B 1991 Obesity, fat distribution and cardiovascular disease. *Int J Obesity* 15:53–57

Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May;288(5):H2031-41. Epub 2005 Jan 14. Review. PubMed PMID: 15653761

Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993;58: 463--7.

Lemkey-Johnston N, Reynolds WA. Nature and extent of brain lesions in mice related to ingestion of monosodium glutamate. A light and electron microscope study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1974 Jan;33(1):74-97. PubMed PMID: 4812326.

Ling BL, Chiu CT, Lu HC, Lin JJ, Kuo CY, Chou FP. Short and long-term impact of lipectomy on expression profile of hepatic anabolic genes in rats: a high fat and high cholesterol diet-induced obese model. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9):e108717. doi:

10.1371/journal.pone.0108717. eCollection 2014. PubMed PMID: 25264921; PubMed Central PMCID: PMC4181868.

Liu J, Coady S, Carr JJ, Hoffmann U, Taylor HA, Fox CS. Differential associations of abdominal visceral, subcutaneous adipose tissue with cardiometabolic risk factors between African and European Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Mar;22(3):811-8. doi: 10.1002/oby.20307. Epub 2014 Feb 11. PubMed PMID: 23408700; PubMed Central PMCID: PMC4215565.

Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5419---26.

Liu J, Fox CS, Hickson D, Bidulescu A, Carr JJ, Taylor HA. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Nov;31(11):2715-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.234062. PubMed PMID: 21885852; PubMed Central PMCID: PMC3228266.

Louet JF, LeMay C, Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 May;6(3):180-5. Review. PubMed PMID: 15068742.

Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium-L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58(2):193-201. The Effect of L-Glutamic Acid and Other Amino-acids in Hypoglycaemia. W. Mayer-Gross and J. W. Walker. *Biochem. J.* v44(1):92-97. 1949.

Macho L, Ficková M, Jezová, Zórad S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S79-85. PubMed PMID: 10984075. Mann GV 1974 The influence of obesity and health: part 2. *N Engl J Med* 291:226–232

Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). 1996. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 31;425(3):556-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.023. PubMed PMID: 22925673.

Malta DC, Andrade SC, Claro RM, Bernal RT, Monteiro CA. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:267-76. English, Portuguese. PubMed PMID: 25054269.)

Makrogiannis S, Caturegli G, Davatzikos C, Ferrucci L. Computer-aided assessment of regional abdominal fat with food residue removal in CT. *Acad Radiol.* 2013 Nov;20(11):1413-21. doi: 10.1016/j.acra.2013.08.007. PubMed PMID:24119354; PubMed Central PMCID: PMC3954576.

Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.* 1999;33:537-41.

Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis.* 2010;209:481---6.

MASUZAKI, H. et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, v. 294, p. 2166-2170, 2001.

Mayer-Gross W, Walker JW. The effect of l-glutamic acid and other amino-acids in hypoglycaemia. *Biochem J.* 1949;44(1):92-7. PubMed PMID: 16748485; PubMed Central PMCID: PMC1274813.

McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmarzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM, Allison DB. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 Nov;49(10):868-913. doi: 10.1080/10408390903372599. Review. PubMed PMID: 19960394; PubMed Central PMCID: PMC2932668.

Michel C, Cabanac M. Lipectomy, body weight, and body weight set point in rats. *Physiol Behav.* 1999 May;66(3):473-9. PubMed PMID: 10357436.

Milton R. Saperstein. Effect of Glutamic Acid on the Central Action of the Ammonium Ion. *Experimental Biology and Medicine* Vol 52, Issue 4, 1943.

Miśkowiak B, Kesa B, Limanowski A, Partyka M, Filipiak B. Long-term effect of neonatal monosodium glutamate (MSG) treatment on reproductive system of the female rat. *Folia Morphol (Warsz)*. 1999;58(2):105-13. PubMed PMID: 10598403.

MISRA, A.; VIKRAN, N. K. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*, v. 19, p. 457-466, 2003.

MIYAZAKI, Y. et al. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistnace in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 283, p. 1135-1143, 2002.

MONTAGUE, C. T.; O'RAHILLY, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, v. 49, p. 883-888, 2000.

Moreno G, Perelló M, Camihort G, Luna G, Console G, Gaillard RC, Spinedi E.

Impact of transient correction of increased adrenocortical activity in

hypothalamo-damaged, hyperadipose female rats. *Int J Obes (Lond)*. 2006

Jan;30(1):73-82. PubMed PMID: 16231033.

MOTOSHIMA, H. et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, p. 5662-5667, 2002.

Murakami, U. and M. Inouye. Brain lesions in the mouse fetus ojed by maternal administration of monosodium glutamate. *Congenital Anomalies*,11:171 - 177, 1971.

Naaz A, Zak causroczymski M, Heine P, et al. Effect of ovariectomy on adipose tissue of mice in the absence of estrogen receptor alpha (ER alpha): a potential role for estrogen receptor beta (ER beta). *Horm Metab Res*, v.34, p.758-63, 2003

Nascimento Curi CM, Marmo MR, Egami M, Ribeiro EB, Andrade IS, Dolnikoff MS. Effect of monosodium glutamate treatment during neonatal development onlipogenesis rate and lipoprotein lipase activity in adult rats. *Biochem Int*. 1991Jul;24(5):927-35. PubMed PMID: 1776958.

National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Hyattsville, MD:National Center for Health Statistics (US) 2016 May.PubMed PMID: 27308685

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-96. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. Review. Erratum in: *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):1998. PubMed PMID: 27115820

Nemeroff CB, Grant LD, Bissette G, Ervin GN, Harrell LE, Prange AJ Jr. Growth, endocrinological and behavioral deficits after monosodium L-glutamate in the neonatal rat: possible involvement of arcuate dopamine neuron damage. *Psychoneuroendocrinology*. 1977;2(2):179-96. PubMed PMID: 601168.

NICKLAS, B. et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*, v. 160, p. 741-749, 2004.

NGUYEN-DUY, T. B. et al. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 284, p. 1065-1071, 2003.

Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015 Nov;(219):1-8. PubMed PMID: 26633046.

Olney, J. W. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164:719 - 721, 1969.

Olney, J. W. Glutamate-induced retinal degeneration in neo-natal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J. Neuropath.exp. NeuroL* 28:455 - 474, 1969.

Olney, J. W. and O. L. Ho. Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature (Lond)* 227: 609 - 610, 1970.

Olney, J. W., L. G. Sharpe and R. D. Feigin. Glutamate-induced brain damage in infant primates. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 31:464 - 488, 1972.

Ohlson LO, Larsson B, Svaˆrdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjoˆrntorp P, Tibblin G 1985 The influence of body fatdistribution on the incidence of diabetes mellitus—13.5 years offollow-up of the participants in the study of men born in 1913.*Diabetes* 34:1055–1058

Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 174: 1-4.

Pablo Lúcio Gava. Avaliação cardiovascular e respiratória de ratas ooforectomizadas submetidas a hipertensão arterial pulmonar induzida pela monocrotslins. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo.

Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.* 2011 Jul;25(5):811-6. doi: 10.1016/j.bbi.2011.02.010. Epub 2011 Feb 25. Review. PubMed PMID: 21354469.

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Apr 3;8(8):457-65. doi: 10.1038/nrendo.2012.49. Review. PubMed PMID: 22473333.

Pedersen BK. The diseaseome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol.* 2009 Dec 1;587(Pt 23):5559-68. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515. Epub 2009 Sep 14. Review. PubMed PMID: 19752112; PubMed Central PMCID: PMC2805368.

Peinado JR, Pardo M, de la Rosa O, Malagón MM. Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics.* 2012 Feb;12(4-5):607-20. doi: 10.1002/pmic.201100355. Epub 2012 Jan 23. Review. PubMed PMID: 22246603.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):540-3. PubMed PMID: 7624776.

Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 ;4(2):174-86. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00419-2. Epub 2015 Dec 2. Review. PubMed PMID: 26654575; PubMed Central PMCID: PMC4733620.

Poulain L, Thomas A, Rieusset J, Casteilla L, Levy P, Arnaud C, Dematteis M. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):513-22. doi: 10.1183/09031936.00019913. Epub 2013 Sep 26. PubMed PMID: 24072212.

Pouliot M-C, Despre`s J-P, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C 1992 Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 41:826–834

Quastel, J. H. & Wheatley, A. H. M. Oxidations by the brain. (1932). **Biochem. J.** 26, 725.

Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coinmediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:320724.

Rashid MN, Fuentes F, Touchon RC, Wehner PS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. *PrevCardiol.* 2003 Winter;6(1):42-7. Review. PubMed PMID: 12624562.

Remke H, Wilsdorf A, Müller F. Development of hypothalamicobesity in growing rats. *Exp Pathol.* 1988;33(4):223-32.

Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones.* 2009 Jan;41(1):20-4. PubMed PMID: 19258676.

Repetto, G. et al. Prevalência, risco e soluções na obesidade e sobrepeso: Here, there and everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 47(6), p. 1-9, 2003.

Rizzo MR, Paolisso G, Grella R, Barbieri M, Grella E, Ragno E, Grella R, Nicoletti G, D'Andrea F. Is dermolipectomy effective in improving insulin action and lowering inflammatory markers in obese women? *ClinEndocrinol (Oxf).* 2005 Sep;63(3):253-8. PubMed PMID: 16117810.

Robles-Cervantes JA, Yanez-Diaz S, Cardenas-Camarena L. Modification of insulin, glucose and cholesterol levels in nonobese women undergoing liposuction: is liposuction metabolically safe? *Ann Plast Surg.* 2004;52:64---7.

Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FND5/Irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLOS ONE.* 2013;8:e60563.

Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2558-64. doi: 10.1210/jc.2008-2278. Epub 2009 Apr 14. PubMed PMID:19366852; PubMed Central PMCID: PMC2708945.

Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemoattractant protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology.* 2006 May;147(5):2458-67. Epub 2006 Jan 26. PubMed PMID: 16439461.

Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, Tordjman J, Eckel J, Clément K. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2892-6. doi: 10.1210/jc.2009-2374. Epub 2010 Apr 7. PubMed PMID: 20375212.

Sell H, Eckel J, Dietze-Schroeder D. Pathways leading to muscle insulin resistance--the muscle-fat connection. *Arch Physiol Biochem.* 2006 Apr;112(2):105-13. Review. PubMed PMID: 16931452.

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995 Nov 10;270(45):26746-9. PubMed PMID: 7592907.

Seretis K, Goulis DG, Koliakos G, Demiri E. The effects of abdominal lipectomy in metabolic syndrome components and insulin sensitivity in females: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2015 Dec;64(12):1640-9. doi:10.1016/j.metabol.2015.09.015. Review. PubMed PMID: 26475176.

SHAPIRO, B.H.; ALBUCHER, R.C.; MACLEOD, J.N.; BITAR, M.S. Normal levels of hepatic drug-metabolizing enzymes in neonatally induced, growth hormone-deficient adult male and female rats. *Drug. Metab. Dispos.*,v. 14(5), p.585-589, Sep/Oct. 1986

Shen M, Kumar SP, Shi H. Estradiol regulates insulin signaling and inflammation in adipose tissue. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014Feb;17(2):99-107. doi: 10.1515/hmbci-2014-0007. PubMed PMID: 25372734; PubMed Central PMCID: PMC4221806.

Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, Imielinska C, Ross R, Heymsfield SB. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res.* 2003 Jan;11(1):5-16. Review. PubMed PMID: 12529479; PubMed Central PMCID: PMC1894646

Shimizu, K., A. Mizutani and M. Inouye. Electron microscopic studies on the hypothalamic lesions in the mouse fetus caused by monosodium glutamate. *Teratology* 8: 105, 1973.

Smith JD, Borel AL, Nazare JA, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1517--25

Steven B. Heymsfield, M.D., and Thomas A. Wadden, Ph.D. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity *N Engl J Med* 2017; 376:254-266 January 19, 2017 DOI: 10.1056/NEJMra1514009 REVIEW ARTICLE

Stokes III J, Garrison RJ, Kannel WB 1985 The independent contributions of various indices of obesity to the 22-year incidence of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. In: Vague J, Björntorp P, Guy-Grand B, Rebuffe´-Scrive M, Vague P (eds) *Metabolic Complications of Human Obesities*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp 49–57

Suastika K. Update in the management of obesity. *Acta Med Indones.* 2006 Oct-Dec;38(4):231-7. Review. PubMed PMID: 17132890.

Swanson E. Photographic measurements in 301 cases of liposuction and abdominoplasty reveal fat reduction without redistribution. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Aug;130(2):311e-322e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182589ef7. PubMed PMID: 22842428.

Yutaka Takasaki, Seikichi Sekine, Yoshimasa Matsuzawa, Seinosuke Iwata, Makoto Sasaoka, Effects of parenteral and oral administration of monosodium -glutamate (MSG) on somatic growth in rats, *Toxicology Letters*, Volume 4, Issue 5, 1979, Pages 327-343, ISSN 0378-4274, [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274\(79\)90044-4](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274(79)90044-4). (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378427479900444>)

Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9:667---84. Tokuyama H, Wakino S, Ito H. [Obesity in CKD]. *Nihon Rinsho*. 2008Sep;66(9):1770-7. Review. Japanese. PubMed PMID: 18788408.

Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, Kirkland JL. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*. 2013 May 7;17(5):644-56. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.008. Epub 2013 Apr 11. Review. PubMed PMID: 23583168; PubMed Central PMCID: PMC3942783.)

Tofovic SP, Zhang X, Jacson EK, Dacic S, Petrusevska G. 2-Methoxyestradiol mediates the protective affects of estradiol in monocritaline-induced pulmonary hypertension. *Vasc. Pharmacol*, v.45, p.358-367,2006.

Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug;60(3):329-39. Review. PubMed PMID: 11681807.

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):347-55. Review. PubMed PMID:15469638

Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, Witztum JL, Wiedermann CJ, Xu Q, Kiechl S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(1):107-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehn502. Epub 2008 Nov 19. PubMed PMID:19019993.

Tokuyama H, Wakino S, Ito H. [Obesity in CKD]. *Nihon Rinsho*. 2008

Sep;66(9):1770-7. Review. Japanese. PubMed PMID: 18788408.

Tokuyama K, Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis, torpor, and obesity of glutamate-treated mice. *Am J Physiol.* 1986 Oct;251(4 Pt 1):E407-15. PubMed PMID: 2876642.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21:697---738.

Wajchenberg, B. L. et al. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, v. 34, p. 616-621, 2002.

Wegorzewska IN, Walters K, Weiser MJ, et al. Postovariectomy weight gain in female rats is reversed by estrogen receptor alpha agonist, propylpyrazone triol. *Am J Obstet Gynecol.* V. 199, n.1, p.67. e 1-5, 2008

WHO. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia: Melbourne, 2000.

WHO Expert Consultation.. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004 Jan 10;363(9403):157-63. Review. Erratum in: *Lancet.* 2004 Mar 13;363(9412):902. PubMed PMID: 14726171.

Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science.* 1998 May 29;280(5368):1378-83. Review. PubMed PMID: 9603721.

Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):875-80. Review. PubMed PMID: 17167476.

Vague J1947 La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse mé d* 55:339–340

Von Loeffelholz C. The Role of Non-exercise Activity Thermogenesis in Human Obesity. 2014 Jun 5. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR,

Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA):MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279077/>PubMed PMID: 25905303.

Voros G, Maquoi E, Collen D, Lijnen HR. Influence of membrane-bound tumor necrosis factor (TNF)-alpha on obesity and glucose metabolism. *J ThrombHaemost.* 2004 Mar;2(3):507-13. PubMed PMID: 15009470.

Yazigi Solis M, Artioli GG, Montag E, de Salles Painelli V, Saito FL, Lima FR, Roschel H, Gualano B, Lancha Junior AH, Benatti FB. The liposuction-induced effects on adiponectin and selected cytokines are not affected by exercise training in women. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:315382. doi: 10.1155/2014/315382. Epub 2014 Jan 2. PubMed PMID: 24527033; PubMed Central PMCID: PMC3910076.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1;372(6505):425-32. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479. PubMed PMID: 7984236.

Zórad S, Macho L, Jezová D, Ficková M. Partial characterization of insulin resistance in adipose tissue of monosodium glutamate-induced obese rats. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Sep 20;827:541-5. PubMed PMID: 9329787.

International Journal of
Molecular Sciences

IMPACT
FACTOR
3-257

Perfluorination
Variable tail
Chelating motif
Aromatic scaffold

**The predicted binding
mode of novel
HIV-1 RNase H inhibitors**

MDPI mdpi.com/journal/ijms
ISSN 1422-0067

Volume 17 • Issue 8
August 2016



Review

Coadjuvants in the Diabetic Complications: Nutraceuticals and Drugs with Pleiotropic Effects

Thiago Melo Costa Pereira ^{1,2}, Fabio Silva Pimenta ^{1,3}, Marcella Lima Porto ²,
Marcelo Perim Baldo ⁴, Bianca Prandi Campagnaro ¹, Agata Lages Gava ^{5,6},
Silvana Santos Meyrelles ⁵ and Elisardo Corral Vasquez ^{1,5,*}

¹ Pharmaceutical Sciences Graduate Program, Vila Velha University (UVV),
Av. Comissario Jose Dantas Melo 21, Boa Vista, 29102-920 Vila Velha, Brazil;
pereiratmc@gmail.com (T.M.C.P.); drfabiospimenta@hotmail.com (F.S.P.);
biancacampagnaro@yahoo.com.br (B.P.C.)

² Federal Institute of Education, Science and Technology (IFES), 29106-010 Vila Velha, Brazil;
cella.poeto@gmail.com

³ Burn Treatment Center, Children State Hospital, 29056-030 Vitoria, Brazil

⁴ Department of Pathophysiology, Montes Claros State University, 39401-089, Montes Claros, Brazil;
marcelobaldo@ymail.com

⁵ Laboratory of Translational Physiology, Federal University of Espirito Santo (Ufes), 29047-100 Vitoria, Brazil;
agatagava@hotmail.com (A.L.G.); mayrelle.viz@terra.com.br (S.S.M.)

⁶ Division of Nephrology, McMaster University, Hamilton, ON L8N 4A6, Canada

* Correspondence: e.vasquez@pq.cnpq.br; Tel.: +55-027-999-797152

Academic Editor: Lu Cai

Received: 5 July 2016; Accepted: 29 July 2016; Published: 5 August 2016

Abstract: Because diabetes mellitus (DM) is a multifactorial metabolic disease, its prevention and treatment has been a constant challenge for basic and clinical investigators focused on translating their discoveries into clinical treatment of this complex disorder. In this review, we highlight recent experimental and clinical evidences of potential coadjuvants in the management of DM, such as polyphenols (quercetin, resveratrol and silymarin), cultured probiotic microorganisms and drugs acting through direct/indirect or pleiotropic effects on glycemic control in DM. Among several options, we highlight new promising therapeutic coadjuvants, including chemical scavengers, the probiotic kefir and the phosphodiesterase 5 inhibitors, which besides the reduction of hyperglycemia and ameliorate insulin resistance, they reduce oxidative stress and improve endothelial dysfunction in the systemic vascular circulation. In the near future, experimental studies are expected to clear the intracellular pathways involving coadjuvants. The design of clinical trials may also contribute to new strategies with coadjuvants against the harmful effects of diabetic complications.

Keywords: diabetes; quercetin; polyphenols; resveratrol; silymarin; kefir; probiotic; sildenafil; phosphodiesterase inhibitors; antioxidants

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is an important public health issue because it is highly associated with increased morbidity and mortality [1]. In fact, the prevalence of diagnosed diabetes is increasing worldwide, as demonstrated by the rise from 6.5% (1999 to 2002) to 7.8% (2003 to 2006) of the population in just a few years [2]. Type 2 DM is the most common form of the disease and affects 90% to 95% of individuals with diabetes. The main issue of this pandemic is the increase in mortality associated with diabetes due to the risk of cardiovascular diseases (CVD), which are the leading cause of death in this population. This information became clear after an analysis of the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHAHES), which covered the period of 1971–1993 and revealed that