

ÂNGELA ANTUNES SILVA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO EM NATAÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM MODELO EXPERIMENTAL DA SÍNDROME
METABÓLICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2011

ÂNGELA ANTUNES SILVA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO EM NATAÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM MODELO EXPERIMENTAL DA SÍNDROME
METABÓLICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 31 de agosto de 2011.

Prof^a. Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Coorientadora)

Prof. Thales Nicolau Prímula Gomes
(Coorientador)

Prof. Marcelo Eustáquio Silva

Prof. Antônio José Natali
(Orientador)

À minha família,
Meus pais Wilson e Telma
E meus irmãos Luciana e Guilherme,
Meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pela vida e pela oportunidade do constante aprendizado...

Aos **meus pais**, pelo apoio incondicional no decorrer desta jornada...

Aos **meus irmãos**, pela ajuda emocional e material sempre que necessária...

Ao **Luiz**, pelo nosso amor e pela fundamental presença ao meu lado...

À **Gabriela**, pelo apoio psicológico, achando “*chique*” e difícil, o mestrado...

À **tia Conceição**, pelo apoio em minha chegada a Viçosa...

À **Arlete**, pela sincera amizade e preciosos ensinamentos...

À **Christiane**, pelo instinto de cuidar e pelos fundamentais auxílios técnicos...

À **Ana Paula**, pelas experiências passadas...

Ao **professor Natali**, pela importante oportunidade de crescimento...

Aos **professores Maria do Carmo e Thales**, pelos valiosos ensinamentos...

Ao **professor Marcelo**, pelo exemplo de candura...

Registro também a minha gratidão

Aos professores

Camilo Adalton (UFOP) e **Késia Diego** (UFOP) por despertarem em mim o interesse pela pesquisa, **Carlos Augusto Cabral** (UFV) pela ajuda e conselhos, **Rodrigo Pereira** (UFOP), **Cândido Coimbra** (UFMG), **Ana Vlândia Bandeira** (UFV), **Hércia Stampini** (UFV) pela disponibilidade de seus respectivos laboratórios. **Antonio Ilson** (UFLA) pelo auxílio nas análises estatísticas.

Por todos os colegas do Biotério

Pelas valiosas experiências, em especial a **Ana Paula**, **Victor**, **Juliana**, **Felipe Belfort** pela importante ajuda prestada durante minha pesquisa. À **Marcinha**, **Bárbara**, **Ju** e **Luciano** pela oportunidade de aprendizado em seus respectivos experimentos. Ao **Miguel**, por ter cedido seus requisitados animais SHR, após uma pequenina pressão psicológica. Ao **Alessandro**

pelo fundamental auxílio na estatística. Ao **Judson, Karina e Lucas** pelo desvendamento do complicado pletismógrafo.

Aos funcionários

Sr. Adão e Juliano (Biotério Central), **Jacson** (Biotério), **Sr. Paulo, Rita e Ricardo** (DNS) pelo indispensável apoio técnico.

À **Universidade Federal de Viçosa** pela excelência em ensino.

À **FAPEMIG** pelo apoio financeiro.

Ao **Centro Espírita Camilo Chaves**, pelo aprendizado.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Síndrome Metabólica	3
2.2. Resistência à Insulina	5
2.3. Obesidade	7
2.4. Hipertensão Arterial.....	10
2.5. Síndrome metabólica e exercício	12
2.6. Modelo Experimental de Síndrome metabólica	15
3. OBJETIVOS	21
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1. Animais de experimentação	22
4.2. Desenho Experimental	22
4.3. Indução e desenvolvimento da obesidade	23
4.4. Protocolos: treinamento em natação e teste de exaustão	23
4.5. Avaliações realizadas antes da eutanásia	24
4.5.1. Avaliação do ganho de peso e consumo alimentar	24
4.5.2. Registro da pressão arterial	25
4.5.3. Registro da frequência cardíaca de repouso	25
4.5.4. Teste oral de tolerância à glicose e teste de tolerância à insulina	26
4.6. Avaliações realizadas após eutanásia	26
4.6.1. Avaliação da Adiposidade e crescimento nasocaudal	26
4.6.2. Histomofometria do tecido adiposo visceral	27
4.6.3. Avaliação da insulinemia de jejum	27

4.6.4. Avaliação da composição corporal da carcaça	27
4.7. Análise Estatística	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1. Efeitos do tratamento com MSG	30
5.1.1. Peso Corporal	30
5.1.2. Comportamento Alimentar	31
5.1.3. Adiposidade e Composição Corporal de Carcaça	34
5.1.4. Histomofometria do tecido adiposo visceral	36
5.1.5. Índice Lee e crescimento linear	38
5.1.6. Insulinemia de jejum, tolerância à glicose e sensibilidade à Insulina	39
5.1.7. Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso	43
5.2. Efeitos do treinamento em natação	45
5.2.1. Frequência cardíaca de repouso e desempenho físico	45
5.2.2. Peso Corporal	47
5.2.3. Comportamento Alimentar	49
5.2.4. Adiposidade e Composição Corporal de Carcaça	49
5.2.5. Histomorfometria do tecido adiposo visceral	53
5.2.6. Índice Lee e crescimento linear	55
5.2.7. Insulinemia de jejum, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina	56
5.2.8. Pressão Arterial	60
6. CONCLUSÕES	63
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8. ANEXOS	76
8.1. Aprovação do Comitê de Ética	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µm - micrômetros

ACTH - corticotrofina

ad libitum - do latim “à vontade”

ADA- American Diabetes Association

ADP - difosfato de adenosina

AGL - ácidos graxos livres

AGRP - proteína relacionada à agouti

AMPc - adenosina monofosfato cíclico

ANOVA - análise de variância

ATP - trifosfato de adenosina

Ca²⁺ - cálcio

CART - transcrito regulado pela cocaína e anfetamina

CEA - coeficiente de eficiência alimentar

cm - centímetros

DAG - diacilglicerol

eNOS - óxido nítrico sintase

FCR - frequência cardíaca de repouso

g - gramas

GH - hormônio de crescimento

GHRH - hormônio liberador do hormônio de crescimento

GLP-1 - **peptídeo** semelhante ao **glucagon**

GLUT2 - Glucose transporter type 2

GLUT4 - Glucose transporter type 4

GRP - **peptídeo liberador** da **gastrina**

HDL - lipoproteína de alta densidade

IDF - Federação Internacional de Diabetes

IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina tipo um

IGF-2 - fator de crescimento semelhante à insulina tipo dois

IGFBP-4 - [insulin-like growth factor binding protein-4](#)

IGFR1 - [insulin-like growth factor receptor type 1](#)

IL-1β - interleucina um beta

IL-6 - interleucina seis
IL-8 - interleucina oito
IMC - Índice de massa corporal
IP3 - inositol 1-4-5-trifosfato
K⁺ - potássio
MAPK - proteína quinase ativada por mitogênese
MC3R - melanocortin 3 receptor
MC4R - melanocortin 4 receptor
média ± DP - média maior ou menor desvio padrão
mg/g - miligramas por grama de massa corporal
MSG - glutamato monossódico
MSG.b - ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG, sacrificados após 20 semanas de vida
MSG.c - ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG e não submetidos ao treinamento em natação, sacrificados após 28 semanas de vida
MSG.t - ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG e ao treinamento em natação, sacrificados após 28 semanas de vida
MSH - melanocortina
NCEP -ATPIII - National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
NF-κB - fator nuclear κB
NO - óxido nítrico
NPY - neuropeptídeo Y neuropeptídeo
O₂⁻ - superóxido
°C - temperatura (graus Celsius)
OMS - Organização Mundial de Saúde
PACAP - polipeptídeo hipofisário ativador de **adenilato ciclase**
PCR - proteína C-reativa
PI3K - enzima fosfatidilinositol 3-quinase
PKA - proteína quinase A
PKC - proteína quinase C
PLC - fosfolipase C
POMC - pró-hormônio pró-opio-melanocortina
PYY - peptídeo YY

RBP4 - proteína carreadora de retinol 4

RI - resistência à insulina

ROS - espécies reativas de oxigênio

SAL.b - ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina, sacrificados após 20 semanas de vida

SAL.c - ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina e não submetidos ao treinamento em natação, sacrificados após 28 semanas de vida

SAL.t - ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina ao treinamento em natação, sacrificados após 28 semanas de vida

SBH – Sociedade Brasileira de Hipertensão

SHR - rato espontaneamente hipertenso

SM - síndrome metabólica

SNC - sistema nervoso central

SNS - sistema nervoso simpático

SOD-1 - superóxido dismutase

TNF- α - fator de necrose tumoral-alfa

TTI - teste de tolerância à insulina

TTOG - Teste de tolerância oral à glicose

UCP1 - proteína de desacoplamento-1

VIP - polipeptídeo vasoativo intestinal

VO₂ máx. - Consumo máximo de oxigênio

vs - versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução do peso corporal durante a primeira fase experimental no período de lactação	30
Figura 2: Evolução do peso corporal durante a primeira fase experimental	31
Figura 3: Tecido adiposo epididimal e retroperitoneal relativo avaliado na 20ª semana de vida	34
Figura 4: Área do adipócito do tecido adiposo epididimal na 20ª semana de Vida	36
Figura 5: Fotomicrografias dos adipócitos do tecido adiposo epididimal dos animais dos grupos experimentais	37
Figura 6A: Evolução da glicemia durante o teste de tolerância à glicose avaliada na 20ª semana de vida	41
Figura 6B: Área sob curva de glicemia durante o teste de tolerância à glicose avaliada na 20ª semana de vida	41
Figura 7: Sensibilidade à insulina dos animais avaliado na 20ª semana de vida	42
Figura 8: Pressão arterial sistólica, diastólica e média dos animais avaliada na 20ª semana de vida	46
Figura 9: Evolução do peso durante o programa de treinamento	48
Figura 10: Tecido adiposo epididimal e retroperitoneal relativo, avaliado após programa de treinamento	50
Figura 11: Área do adipócito do tecido adiposo epididimal, avaliada após programa de treinamento	53
Figura 12: Fotomicrografias dos adipócitos do tecido adiposo epididimal dos animais dos grupos experimentais	54
Figura 13A: Evolução da glicemia durante o teste de tolerância a glicose avaliado após programa de treinamento	58
Figura 13B: Área sob curva de glicemia durante o teste de tolerância a glicose avaliado após programa de treinamento	58
Figura 14: Sensibilidade a insulina avaliado após programa de treinamento	60

Figura 15: Pressão arterial sistólica, diastólica e média avaliada após programa de treinamento	61
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cronograma e carga de treinamento em natação e testes	24
Tabela 2: Consumo de ração dos animais durante a primeira fase do experimento	31
Tabela 3: Composição da carcaça na 20ª semana de vida dos animais	35
Tabela 4: Índice Lee e dimensões corporais dos animais na 20ª semana de vida.	38
Tabela 5: Insulina plasmática de jejum na 20ª semana de vida	39
Tabela 6: Frequência cardíaca de repouso e desempenho físico	45
Tabela 7: Consumo alimentar e coeficiente de eficiência alimentar durante o período de treinamento	49
Tabela 8: Composição das carcaças dos animais após programa de Treinamento	52
Tabela 9: Índice Lee e dimensões corporais dos animais após programa de Treinamento	56
Tabela 10: Insulinemia de jejum dos animais após programa de treinamento	57

RESUMO

SILVA, Ângela Antunes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2011. **Influência do treinamento em natação sobre fatores de risco cardiovascular em modelo experimental da síndrome metabólica.** Orientador: Antônio José Natali. Coorientadores: Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Thales Nicolau Prímula Gomes.

Este estudo teve como objetivo verificar os efeitos do treinamento em natação sobre fatores de risco cardiovascular em modelo experimental da síndrome metabólica (SM). Foram utilizados 46 ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com 2 dias de vida, peso inicial de $6,496 \pm 0,177$ g (média \pm desvio padrão). Do segundo ao oitavo dia de vida, 23 ratos receberam injeções subcutâneas de solução de glutamato monossódico (MSG) uma vez ao dia, na dose de 4 mg/g de peso corporal (grupo MSG). Os animais restantes receberam injeções subcutâneas com a mesma dosagem de solução salina (grupo SAL, n=23). Após 20 semanas de vida, os grupos foram distribuídos em MSG.b, SAL.b (grupos *baseline*), MSG.c, SAL.c (grupos controle), MSG.t, SAL.t (grupos treinados). Os animais dos grupos treinados foram submetidos ao treinamento em natação (5x/semana, 1 hora/dia, 80% da capacidade aeróbica) por 8 semanas. Ganho de peso corporal, consumo alimentar, pressão arterial, tolerância à glicose, sensibilidade à insulina, insulinemia de jejum, adiposidade visceral, área dos adipócitos viscerais e composição da carcaça eviscerada foram avaliados antes e após o treinamento. O tratamento com MSG aumentou ($p < 0,05$) a adiposidade visceral, a área dos adipócitos viscerais e o percentual de gordura da carcaça, e reduziu ($p < 0,05$) o percentual de proteína e de água da carcaça e a tolerância à glicose. O treinamento em natação reduziu ($p < 0,05$), a pressão arterial (MSG.t e SAL.t), a adiposidade visceral (MSG.t), e aumentou ($p < 0,05$) a tolerância à glicose (MSG.t e SAL.t), a sensibilidade à insulina (MSG.t), o percentual de água da carcaça (SAL.t) e o percentual de proteína da carcaça (MSG.t). Concluiu-se que o treinamento em natação foi eficiente em melhorar a pressão arterial, a adiposidade visceral e o metabolismo da glicose no modelo experimental de SM.

ABSTRACT

SILVA, Ângela Antunes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2011. **Influence of swim training on cardiovascular risk factors in an experimental model of metabolic syndrome.** Adviser: Antônio José Natali. Co-Advisers: Maria do Carmo Gouveia Pelúzio and Thales Nicolau Prímula Gomes.

The aims of this study were to investigate the effects of swimming on adiposity, blood pressure, glucose tolerance and insulin sensitivity in an animal model of metabolic syndrome (MS). Forty six two-day old spontaneously hypertensive rats (SHR) [body weight = 6.496 ± 0.177 (mean \pm SD)] were used. From the second to the eighth day of life 23 rats received subcutaneous injections of monosodium glutamate (MSG) daily [4 mg / g body weight (MSG group)]. The other 23 animals received subcutaneously the same dosage of a saline solution (SAL group). After 20 weeks of life, these groups were divided into MSG.b, SAL.b (baseline group), MSG.c, SAL.c (control groups), MSG.t, SAL.t (training groups). Animals from trained groups were submitted to a swimming training program (5 days/week, 1 hour/day, 80% of aerobic capacity) for 8 weeks. Body weight gain, food consumption, blood pressure, glucose tolerance, insulin sensitivity, fasting insulin, visceral adiposity, visceral adipocyte area and composition of the eviscerated carcass were evaluated before and after the training period. Treatment with MSG increased ($p < 0.05$) visceral adiposity, visceral adipocyte area, the percentage of carcass fat, and reduced ($p < 0.05$) the percentage of protein and water in the carcass, and glucose tolerance. The swimming training program reduced ($p < 0.05$), blood pressure (MSG.t SAL.t) visceral adiposity (MSG.t), and increased ($p < 0.05$) glucose tolerance (MSG.t SAL.t), insulin sensitivity (MSG.t), the percentage of water consumption (SAL.t) and the percentage of protein in the carcass (Msg. t). It was concluded that swimming training is effective in improving blood pressure, visceral adiposity, and glucose metabolism in the experimental model of MS.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela união de fatores de risco com origem metabólica inter-relacionados, que promovem diretamente o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (Grundy et al., 2005). Dentre estes fatores estão a obesidade, a resistência à insulina, a hipertensão arterial e as dislipidemias (Duvnjak and Duvnjak, 2009).

Os dados da literatura apontam para uma maior atenção na obesidade abdominal e na resistência à insulina no desenvolvimento de enfermidades secundárias a SM. Contudo, outras condições podem estar associadas neste quadro, como a inatividade física, o envelhecimento, a desordem hormonal e a dieta aterogênica (Grundy et al., 2005; Moreira et al., 2011).

Por outro lado, estudo aponta a resistência à insulina (RI) como o principal fator de risco da SM, uma vez que não é necessária a presença da obesidade para o desenvolvimento de RI. São encontrados indivíduos magros resistentes a insulina, que podem ser considerados com diagnóstico de SM (Grundy et al., 2005).

No estado resistente, ocorre a secreção da insulina pelas células β do pâncreas, secundária aos estímulos dos substratos energéticos. Contudo, ação abrangente da insulina em vários tecidos periféricos está prejudicada, principalmente no músculo esquelético (Kim et al., 2006; Martins and Carpinelli, 2002; Zecchin et al., 2005). Neste âmbito, os níveis circulantes de insulina não promovem redução da glicemia, fazendo com que as células pancreáticas, em um mecanismo de compensação, liberem mais insulina para corrente sanguínea (Tambascia and Geloneze-Neto, 2005).

A hiperinsulinemia está relacionada com o desenvolvimento de outros fatores de risco. A elevação da insulinemia está relacionada com maior retenção de sódio pelos túbulos renais, estimulação do sistema nervos simpático e aumento da responsividade da adrenal pela angiotensina II, provendo maior secreção de aldosterona e elevando, conseqüentemente, a pressão arterial (DeFronzo and Ferrannini, 1991).

Por outro lado, na obesidade, o tecido adiposo visceral fornece um considerável aporte de ácidos graxos livres ao fígado, que contribui para a insulinoresistência (Watanabe and

Tochikubo, 2003). Em modelo animal de obesidade neuroendócrina, foi observado que a gordura visceral está mais relacionada com a resistência hepática à insulina, enquanto que a resistência periférica a este hormônio está similarmente relacionada com a adiposidade visceral e subcutânea (Kim et al., 1999).

A obesidade também está relacionada com a elevação dos níveis pressóricos arteriais. Com o aumento excessivo da adiposidade é observado aumento da atividade simpática, e acréscimo na expansão do volume extracelular e do fluxo sanguíneo regional, resultando aumento do débito cardíaco, sendo que o resultado da união destes fatores é o aumento da pressão arterial (Hall et al., 1993).

Neste sentido, a união destes fatores de risco desencadeia o aparecimento de doenças cardiovasculares, aumentando a mortalidade (Godoy-Matos, 2005). Somado a este fato, é observado que a prevalência da SM vem aumentando em todo mundo, nas variadas camadas sociais, atingindo desde países desenvolvidos a subdesenvolvidos. São observadas prevalências de 43,7% em população urbana do estado do Texas (EUA), 18,5% em adolescentes portugueses (Moreira et al., 2011), 22,1% em adultos de 45 a 65 anos em regiões rurais da África do Sul (Motala et al., 2011), 12,5% em adultos da capital da Etiópia (Tran et al., 2011), de 40,5% em adultos de 30 a 70 anos em cidade paulista no Brasil (Gronner et al., 2011), de 65,3% em população indígena brasileira com mais de 40 anos (da Rocha et al., 2011).

Ainda, é observado que a alarmante prevalência de SM está relacionada com sedentarismo e grau de aptidão física (da Rocha et al., 2011; Gavrilin et al., 2011; Yamamoto et al., 2011). Por outro lado, estudos evidenciam que programas de treinamento são eficazes em reduzir e/ou reverter a presença dos fatores risco componentes da SM (Dutheil et al., 2011; Martin-Cordero et al., 2011b).

Por meio de mudanças no estilo de vida, com o desenvolvimento de práticas não onerosas, como o aumentando o nível de atividade física, pode-se reduzir a elevada mortalidade secundária à MS (Dutheil et al., 2011). Diante destes fatos, fica evidente a importância de estudos que busquem contribuir para o conhecimento dos mecanismos de desenvolvimento e de medidas terapêuticas não farmacológicas da SM.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta dissertação trata dos efeitos do exercício físico regular sobre os principais fatores de risco cardiovascular componentes da síndrome metabólica, e será desenvolvida utilizando-se um modelo experimental que apresenta concomitantemente hipertensão arterial, obesidade e resistência à insulina. Portanto, esta revisão de literatura abordará a SM, as interrelações entre a hipertensão arterial, a obesidade e a resistência à insulina, os efeitos da atividade física na SM, e os mecanismos envolvidos no estabelecimento da SM em um modelo animal.

3.1. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) refere-se à união de vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo a obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemias. Apesar do diagnóstico da síndrome ser motivo de controversas no âmbito médico, devido às diversas definições encontradas na literatura, seu delineamento clínico e epidemiológico é importante (Duvnjak and Duvnjak, 2009). Sabe-se que é estimado um risco três vezes maior no desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos com SM (Grundy, 2008).

Na literatura, várias definições para a SM têm sido propostas, sendo que a obesidade e a resistência à insulina tem sido consideradas os fatores patogênicos mais importantes da síndrome. Contudo, existem três classificações principais, a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), da National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP –ATPIII) e da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (Duvnjak and Duvnjak, 2009).

A primeira definição para SM foi proposta em 1998 pela OMS, que preconiza como ênfase e ponto de partida a presença de anormalidades na tolerância à glicose ou a resistência à insulina. Somando ao distúrbio do metabolismo da glicose, dois ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes para confirmação do diagnóstico: hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva); triglicerídeos séricos elevados (≥ 150 mg/dl) e/ou diminuição do HDL colesterol (HDL < 35 mg/dl para homens, < 39 mg/dl para mulheres); relação cintura/quadril elevada ($> 0,90$ para homens e $0,85$ para mulheres) e/ou índice de massa corporal (IMC) $> 30\text{kg/m}^2$; e microalbuminúria (taxa de excreção de albumina ≥ 20 mg/min.) (Alberti and Zimmet, 1998).

A segunda definição desenvolvida foi a do NCEP –ATPIII, que utiliza critérios clínicos mais acessíveis aos profissionais de saúde, uma vez que não exige a comprovação de resistência à insulina, facilitando a sua utilização. Segundo o NCEP-ATPIII, a SM é diagnosticada em indivíduos que apresentam pelo menos três dos seguintes componentes: obesidade abdominal (homens > 102 cm mulheres >88 cm); hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl); níveis baixos de HDL colesterol (homens < 40 mg/dl, mulheres < 50 mg/dl); pressão arterial elevada (≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg); e glicemia de jejum elevada (≥ 110 mg/dl) (NCEP, 2001).

Em 2005, IDF propôs uma nova definição projetada para uma ampla aplicação na prática clínica. Nesta nova definição, a presença da obesidade visceral, avaliada de acordo com a etnia pela circunferência da cintura, passa a ser a característica fundamental no diagnóstico da SM. Somando a confirmação da obesidade visceral, dois ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes para estabelecer o diagnóstico: hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl); níveis reduzidos de HDL-colesterol (homens < 40 mg/dl, mulheres < 50 mg/dl); pressão arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg); glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dl) ou diabetes melitus; e terapia medicamentosa para dislipidemia ou/e hipertensão arterial (Alberti *et al.*, 2005).

Uma vez que a definição da OMS apresenta limitações na sua utilização na prática clínica, devido à comprovação primordial da resistência a insulina, no Brasil a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica recomenda a utilização dos critérios diagnósticos do NCEP –ATPIII (SBH, 2004). Contudo, os estudos não chegaram a um consenso sobre a especificidade e sensibilidades da prevalência da síndrome entre as definições, o que dificulta a análise da prevalência da SM entre diferentes estudos epidemiológicos (Picon *et al.*, 2006). Entretanto, alguns pesquisadores têm dado à obesidade e à resistência à insulina o título de pilares básicos da fisiopatologia da SM (Singh and Saxena, 2010).

Os componentes da SM estão isoladamente associados ao maior risco de doença aguda coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular. Entretanto, estes riscos aumentam ainda mais quando os componentes da SM se associam. A presença da SM em indivíduos com doenças cardiovasculares aumenta a mortalidade geral em torno de 1,5 vezes e a cardiovascular em 2,5 vezes (SBH, 2004). Contudo, a literatura mostra que os fatores de risco cardiovascular tendem a ocorrer juntos, e que a modificação do estilo de vida, como mudança dietética e aumento da atividade física, podem afetar concomitantemente estes fatores, reduzindo o risco de doença cardiovascular (Huang, 2009).

Portanto, com a tendência de agrupamento dos fatores de risco, juntamente com a capacidade conjunta destes responderem às modificações do estilo de vida, sugere-se que os

fatores de risco cardiovasculares não sejam independentes, e que compartilhem características causas e mecanismos (Grundy *et al.*, 2005).

3.2. Resistência à Insulina

A resistência à insulina é considerada o principal fator de risco componente da SM por alguns autores (Grundy *et al.*, 2005). A definição da OMS (1998) também coloca como requisito a presença de anormalidades na tolerância à glicose ou a resistência à insulina no diagnóstico de indivíduos com SM (Alberti and Zimmet, 1998). Estes fatos refletem o grau de relevância e papel protagonista da RI na fisiopatologia da SM.

A insulina é secretada pelas células β pancreáticas, e sua ação fisiológica ocorre depois da sua ligação a um receptor específico de membrana, composto por duas subunidades α e duas subunidades β . A ligação da insulina na subunidade α , ativa subunidade β gerando alteração conformacional e autofosforilação (Zecchin *et al.*, 2005). Esta fosforilação resulta na ativação de duas vias paralelas: a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e a via proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK). A via PI3K é responsável, nas células do endotélio vascular, pela ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Na superfície das células do músculo esquelético e do tecido adiposo esta via estimula a translocação do transportador GLUT4, levando ao aumento da captação de glicose. A via MAPK leva à vasoconstrição, expressão de moléculas de adesão, maior interação leucócito-endotélio, e efeitos de crescimento e mitogênese na célula vascular muscular lisa (Huang, 2009).

Dentre os efeitos metabólicos da insulina destacam-se captação de glicose e síntese de glicogênio e inibição da glicogenólise no músculo esquelético e no fígado, sendo que no fígado ocorre também a diminuição da gliconeogênese. No tecido adiposo é observada a inibição da lipólise. A soma de todos estes efeitos resulta em aumento da captação de glicose e a redução dos seus níveis sanguíneos, e aumento da conversão deste carboidrato simples em moléculas de armazenamento (glicogênio ou lipídio) (Kim *et al.*, 2006).

No estado de resistência à insulina ocorre uma resposta periférica diminuída a estas ações biológicas, uma vez que os tecidos adiposo, muscular e hepático não respondem adequadamente a insulina, e os níveis circulantes de glicose permanecem elevados (Tambascia and Geloneze-Neto, 2005; Huang, 2009). Nesta situação, as células β promovem aumento na secreção de insulina, desencadeando uma hiperinsulinemia com resposta quantitativamente normal ou reduzida na captação de glicose pelos tecidos periféricos (Andreazzi *et al.*, 2009; Singh and Saxena, 2010).

Na resistência à insulina, a via PI3K é afetada, enquanto que a via MAPK não é alterada, gerando um desequilíbrio entre estas duas vias paralelas. A inibição da via PI3K resulta na diminuição da produção de óxido nítrico (NO), promovendo disfunção endotelial, e na redução da translocação do GLUT4, levando à diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos. Por outro lado, como a via MAPK não é afetada, o estímulo para a expressão de moléculas de adesão e mitogênese das células de músculo liso vascular permanece, predispondo a aterosclerose (Huang, 2009).

A obesidade está estreitamente relacionada com a RI. Com o aumento da adiposidade, é observado aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, oriundos da ação da lipase hormônio sensível no tecido adiposo e da lipase lipoprotéica nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Este excesso de AGL promove RI através do aumento da oferta de substrato nos tecidos periféricos (Kim et al., 1999).

O aumento da adiposidade também está relacionado com alterações no controle neural da secreção de insulina. Modificações no sistema nervoso autônomo têm sido relatadas em humanos e em modelos experimentais de obesidade, uma vez que a hiperinsulinemia observada em obesos é parcialmente atribuída a um aumento da atividade parassimpática e decréscimo da estimulação simpática. (Scomparin et al., 2009; Straznicky et al., 2009).

Neste âmbito vale ressaltar a importância de diagnosticar precocemente os indivíduos com resistência à insulina. Uma vez que a presença de hiperinsulinemia por um longo período de tempo, faz com que as células β percam a capacidade regulatória da secreção de insulina, resultando no desenvolvimento subsequente do diabetes tipo II e de doenças cardiovasculares (Andreazzi et al., 2009; Singh and Saxena, 2010).

De acordo com o consenso da American Diabetes Association – ADA e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, o método *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina (ADA, 2010; SBD, 2009). Esta técnica permite avaliar a ação tecidual da insulina de forma individual no fígado e nos tecidos periféricos (Geloneze and Tambascia, 2006). Contudo, o uso deste método apresenta limitações, devido seu elevado custo e o requerimento de técnicas sofisticadas. Consequentemente, outros métodos tem sido utilizados para avaliar a sensibilidade à insulina (Geloneze and Tambascia, 2006; Singh and Saxena, 2010).

Dentre estes métodos, destaca-se o teste de tolerância oral à glicose (TTOG) que consiste na ingestão de uma sobrecarga de glicose com subseqüentes coletas de amostra de sangue a cada 30 minutos durante 2 ou 3 horas, para avaliação da glicemia ou para

quantificações de glicose e insulina plasmáticas (Geloneze and Tambascia, 2006; Singh and Saxena, 2010). O incremento nas avaliações bioquímicas sobre o valor basal é calculado para cada ponto da curva ou para toda a curva (área sob a curva). Quanto menor o incremento na glicemia, mais sensível será o indivíduo testado (Geloneze and Tambascia, 2006).

É importante ressaltar que o TTOG fornece informações sobre a tolerância à glicose, e não reflete dados sobre a RI (Singh and Saxena, 2010). Apesar de ser amplamente utilizado, o uso deste método apresenta limitações, uma vez que é pouco reprodutível, apresentando variações entre 25 e 30%. Outro fato é que a absorção de glicose pelo trato digestório varia consideravelmente entre indivíduos normais, tornando difícil a estimativa com precisão do consumo de glicose induzido pela insulina. Um terceiro ponto, é que o TTOG não exclui a influência dos hormônios do eixo entero-insular na secreção pancreática de insulina (Geloneze and Tambascia, 2006). Contudo, dentre os métodos avaliativos, o TTOG é a técnica que mais se aproxima do fluxo fisiológico da glicose e da insulina (Singh and Saxena, 2010).

Outra técnica a ser empregada na avaliação do metabolismo da glicose é o teste de tolerância à insulina (TTI). O método consiste na administração de insulina exógena, para a posterior avaliação da taxa e decaimento da glicose ao longo de tempo. O conceito do teste fundamenta-se em quanto mais rápida e intensa for a queda da glicemia, maior a sensibilidade à insulina. Esta queda é secundária a dois fatores: a supressão da produção hepática de glicose e a captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. Contudo, neste teste não é possível determinar qual tecido (hepático ou periférico) é o responsável pela RI (Wajchenberg et al., 1999; Geloneze and Tambascia, 2006).

3.3. Obesidade

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, é uma doença multifatorial que atinge proporções epidêmicas no mundo. Sua ocorrência pode ser secundária a fatores endógenos, que representam 5% ou menos dos casos, incluindo fatores hereditários, congênitos, psicogênicos, neurológicos e endócrinos. É causada por fatores exógenos, que representam cerca de 95% dos casos, os quais estão relacionados a vários fatores ambientais, principalmente inatividade física e hábitos alimentares inadequados (Dâmaso, 2001; Anderson and Butcher, 2006).

A adiposidade é regulada pela complexa interação entre hormônios e neuropeptídeos, controlados principalmente pelos núcleos do hipotálamo através da regulação da ingestão

alimentar e do gasto energético (Dieguez et al., 2011). Contudo, mutações nos genes responsáveis pela produção destes hormônios e neuropeptídeos resultam no estabelecimento da obesidade tipo neuroendócrina, observada em menor frequência entre humanos (Rodrigues et al., 2003; Paz-Filho et al., 2011).

Neste âmbito, na literatura já foram identificadas diversas substâncias pertencentes à rede hipotalâmica com funções no controle do consumo alimentar e no dispêndio energético, com o hormônio leptina, pró-hormônio pró-opio-melanocortina (POMC), neuropeptídeo Y (NPY), proteína relacionada à agouti (AGRP), grelina e o peptídeo YY (PYY) (Rodrigues and Boguszewski, 1999; Dieguez et al., 2011).

As células do núcleo arqueado do hipotálamo expressam o POMC, que é um pró-hormônio responsável pela origem dos peptídeos bioativos corticotrofina (ACTH), melanocortinas - MSH (α , β e γ) e a β -endorfina. As melanocortinas são responsáveis por ativar os receptores neuroendócrinos específicos MC3R e MC4R, que estão relacionados com a regulação do peso corporal (Pritchard et al., 2002; Dieguez et al., 2011). O MCR3 atua na modulação do gasto energético e é expresso na placenta, intestino, timo, adipócitos, e principalmente no sistema nervoso central (SNC). Nas células adiposas, este receptor atua no aumento do gasto energético e da lipólise, quando ativado pelo α -MSH (Forbes *et al.*, 2001).

A ausência do receptor MCR3 em camundongos compromete a ação da leptina em reduzir o consumo de alimentos, mas não altera a capacidade desta adipocina de reduzir a deposição de gordura e aumentar a expressão da proteína de desacoplamento-1 (UCP1), que atua na termogênese enviando maior parte da energia proveniente da oxidação dos substratos energéticos para produção de calor (Zhang *et al.*, 2005).

O receptor MCR4 é amplamente encontrado no hipotálamo, alguns pesquisadores sugerem que após a ativação pelo α -MSH, este receptor atua na redução da ingestão alimentar (Cone, 1999). Por outro lado, em pesquisa mais recente, não foi encontrada associação entre a expressão gênica do receptor MCR4 e consumo energético em adultos (Hasselbalch *et al.*, 2010). Concordando com esses achados, outro estudo mostra que a ausência deste receptor em camundongos não prejudica a capacidade da leptina de reduzir a ingestão alimentar, entretanto, o MCR4 bloqueia a capacidade da leptina de aumentar a expressão de RNAm da UCP1, que atua na termogênese (Zhang *et al.*, 2005).

A literatura ainda apresenta algumas divergências em relação às funções dos receptores MCR3 e MCR4, contudo os estudos concordam que a ausência de ambos receptores está relacionada com aumento da deposição de lipídeos e estabelecimento da obesidade hipotalâmica (Zhang *et al.*, 2005)

Em relação às classificações do tecido adiposo segundo sua localização, quando comparado à gordura subcutânea, o tecido adiposo visceral contém maior densidade celular, apresenta mais células inflamatórias e imunes, possui menor capacidade de diferenciação de pré-adipócitos e uma porcentagem maior de adipócitos alargados, é mais innervado e vascularizado, e com maior número receptores de glicocorticóides e andrógenos. Este tecido é descrito como metabolicamente mais ativo e mais resistente à ação da insulina, e apresenta uma maior capacidade de liberação de ácidos graxos livres, que podem ser diretamente drenados para o fígado através da circulação portal (Kim *et al.*, 1999; Ibrahim, 2010). Estes ácidos graxos livres no fígado promovem o aumento da produção de glicose, triglicerídeos e lipoproteínas de densidade muito baixa (Levy, 2010).

Os dados encontrados na literatura evidenciam que a adiposidade visceral apresenta maior relação com desordens cardiovasculares, comparada com o tecido adiposo subcutâneo. Este fato é confirmado por pesquisadores que compararam dois grupos de mulheres obesas com a média de IMC de 39.6 kg/m². Eles observaram que as mulheres obesas metabolicamente saudáveis com valores normais de glicemia, triglicerídeos e HDL – colesterol apresentavam menor volume de gordura intra-abdominal, comparadas com as obesas com anormalidades metabólicas. Por outro lado, o volume de gordura abdominal subcutânea não diferiu entre os grupos, mostrando a forte relação entre a gordura visceral e alterações cardiovasculares (Hayes *et al.*, 2010).

Contudo, o tecido adiposo visceral parece ser mais responsivo a estímulos lipolíticos, comparado com a gordura subcutânea. Estudo mostra que seis semanas de restrição calórica em ratos jovens (5 meses) e ratos velhos (23 meses) provocam maior perda de gordura visceral em detrimento da gordura subcutânea. Apesar de uma similar redução da adiposidade visceral em ratos jovens e velhos, a melhora da resistência à insulina foi maior nos animais jovens (Catalano *et al.*, 2010). Estes resultados sugerem que com decorrer do tempo os adipócitos viscerais tornam-se mais especializados na secreção citocinas promotoras de inflamação e RI.

Por outro lado, pesquisadores mostraram que o tecido adiposo subcutâneo abdominal, após o ajuste pela gordura visceral, está inversamente correlacionado com a ocorrência de SM em humanos, portanto, podendo ser considerado um depósito de gordura protetora. A prevalência de hiperglicemia de jejum, elevação de triglicérides e redução do HDL – colesterol diminui com o aumento da razão tecido adiposo subcutâneo abdominal/ tecido adiposo visceral (Kim et al., 2011).

Neste contexto, a obesidade pode ser considerada uma doença crônica multifatorial, sendo o tecido adiposo um importante órgão endócrino com funções reguladoras no balanço energético entre outras funções neuroendócrinas.

3.4. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é definida como níveis pressóricos sistólico e diastólico maiores que 140 mmHg e 90 mmHg respectivamente, de forma persistente, ou valores de pressão arterial dentro dos limites recomendados através do uso de medicamentos anti-hipertensivos (Zanella, 2005; Schmieder, 2010)

Indivíduos hipertensos podem ser diagnosticados, segundo a etiologia da doença, em dois tipos de hipertensão, a essencial e a secundária. Na hipertensão essencial que abrange cerca de 90% dos casos de hipertensão, nenhum fator causal específico é detectável. No tipo secundário, ocorre envolvimento de outras enfermidades, como doenças renais e distúrbios endócrinos nas glândulas adrenais (Zanella, 2005). O estabelecimento da hipertensão é um grande fator de risco cardiovascular, uma vez que níveis elevados de pressão arterial estão relacionados à hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdico e acidente vascular cerebral (Garciaarena et al., 2009; Schmieder, 2010).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão incluem uma maior atividade simpática e a disfunção endotelial (Carvalho et al., 2001). A hiperativação do sistema nervoso simpático contribui para o aumento da pressão arterial, principalmente através da inervação simpática nos rins, resultando na maior retenção de sódio (Bottino et al., 2005; Zanella, 2005).

Por outro lado, endotélio controla o tônus da musculatura lisa vascular através da produção de mediadores que podem causar vasodilatação ou vasoconstrição. No estado fisiológico, existe um minucioso controle na liberação desses fatores. Entretanto, na hipertensão arterial ocorre a disfunção endotelial caracterizada pelo desequilíbrio na produção destes

mediadores culminando no abrandamento dos efeitos vasodilatadores. Na disfunção endotelial em hipertensos observa-se diminuição na liberação e/ou diminuição da sensibilidade da musculatura vascular pelo NO, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio, que são promotores de vasodilatação. Nestes indivíduos também é observado elevação da produção de mediadores de vasoconstrição, como a prostaglandina H₂, a tromboxana A₂, a endotelina-1 e as espécies reativas de oxigênio (Carvalho et al., 2001).

A literatura evidencia uma correlação entre a obesidade e a hipertensão. A obesidade abdominal característica da SM, marcada pelo aumento do tecido adiposo visceral, é um considerável fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão. Em indivíduos obesos são observados aumentos do fluxo sanguíneo regional e do débito cardíaco devido à necessidade de maior fluxo sanguíneo para o tecido adiposo em expansão. Contudo, este aumento do fluxo sanguíneo é também direcionado para outros tecidos, como músculo esquelético, trato gastrointestinal e coração, no entanto, sem a ocorrência de redução da resistência vascular sistêmica (Zanella, 2005).

A obesidade também está relacionada com o aumento da atividade simpática, o que exerce influência nos níveis pressóricos de indivíduos obesos. Especula-se ainda que a hiperleptinemia observada na obesidade também induza aumentos na pressão arterial, uma vez que receptores de leptina estão expressos no endotélio, e a ativação destes receptores promove aumento na atividade simpática (Bottino et al., 2005; Zanella, 2005).

Outra correlação entre a obesidade e hipertensão é a influência da elevada concentração de ácidos graxos livres na circulação, elevação esta oriunda do tecido adiposo em excesso, nos níveis pressóricos. Níveis aumentados de AGL têm sido relacionados com a diminuição na vasodilatação por meio da redução da biodisponibilidade do NO por inibição da eNOS, e da estimulação da produção de espécies reativas de oxigênio (Bottino et al., 2005).

Somando a estes fatores, a obesidade está também relacionada com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O tecido adiposo, principalmente o tecido visceral apresenta uma importante expressão de produção de angiotensinogênio, promovendo aumento da angiotensina II e da reabsorção de sódio (Ritchie and Connell, 2007; Zanella, 2005).

A influência da resistência à insulina e a conseqüente hiperinsulinemia na hipertensão tem sido discutida na literatura, entretanto ainda não existe consenso (Horita et al., 2011). Por um lado, apenas 50% dos hipertensos apresentam resistência periférica à ação da insulina, e alguns estudos epidemiológicos não demonstram uma correlação entre os níveis de insulina no plasma e a

pressão arterial, e que o tratamento com insulina em diabéticos causa melhora da vasodilatação endotelial (Bottino et al., 2005; Reaven, 2011; Zanella, 2005).

Por outro lado, existem evidências que a permanente hiperinsulinemia compensatória age em todos os tecidos sensíveis à insulina predispondo ao desenvolvimento da hipertensão essencial (Reaven, 2011). A hiperinsulinemia tem sido relacionada ao aumento da atividade simpática e ativação do sistema renina-angiotensina, e conseqüente retenção de sódio, enquanto que o estado hiperglicêmico parece estimular a expressão de angiotensina II nas células dos túbulos renais (Horita et al., 2011). Também existem indícios de que a elevada insulinemia promove uma disfunção endotelial resultando na menor produção de óxido nítrico e maior produção de endotelina, também elevando a pressão arterial (Cesaretti and Kohlmann Junior, 2006).

Neste âmbito, a literatura mostra que a hipertensão inter-relaciona com os outros fatores de risco componentes da síndrome metabólica de forma a aumentar ainda mais o risco de doenças cardiovasculares.

3.5. Síndrome metabólica e exercício

A prevalência da síndrome metabólica tem aumentado entre diversas populações, uma vez que muitos fatores de risco que a compõem estão relacionadas ao estilo de vida moderno, caracterizado por hábitos alimentares inadequados e sedentarismo (Gavrila et al., 2011; Yamamoto et al., 2011). Neste contexto, na terapêutica da SM programas de exercícios são comumente recomendados para normalização dos distúrbios fisiológicos, pois a atividade física programada é uma intervenção não farmacológica de baixo custo e de alta acessibilidade (Bray and Champagne, 2004).

Dentre os fatores de risco componentes da SM, a obesidade tem sido largamente tratada através da prática de exercícios, com ou sem concomitância com outras terapias (Anton et al., 2011). O papel do exercício no tratamento da obesidade é bem estabelecido na literatura, uma vez que o aumento do nível de atividade física não garante apenas redução da gordura corporal, mas também atua na melhora de outros parâmetros metabólicos, como aumento do HDL-colesterol e diminuição das limitações funcionais (Anton et al., 2011; Varady et al., 2011).

O aumento do nível de atividade física ainda tem sido relacionado com diminuição do estado de inflamação subclínico, característico da obesidade, observado através da avaliação

dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa (PCR) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (Harmse and Kruger, 2010; Kawanishi et al., 2010). Alterações benéficas na expressão de adipocinas também foram relatadas, uma vez que foi observado aumento na proporção de adiponectina/ leptina, refletindo uma melhora do quadro de resistência à leptina e aumento na supressão de eventos metabólicos cardiovasculares através da adiponectina (Friedenreich et al., 2011).

Em relação à resistência às ações insulina, os benefícios do exercício físico também são notáveis. A literatura mostra que a elevação do nível de atividade física habitual está relacionada com melhora da captação de glicose sanguínea pelos tecidos periféricos (Tambascia and Geloneze-Neto, 2005; Huang, 2009). Observa-se que a captação da glicose mediada pela insulina no músculo esquelético apresenta uma grande variação entre os indivíduos, sendo que 50% desta variabilidade são de origem genética, 25% correspondem às diferenças na adiposidade, e 25% são influenciados pela aptidão física (Reaven, 2011).

Esta influência do nível de atividade física na taxa de eliminação da glicose sanguínea pode ser explicada pela modificação do conteúdo de GLUT4 nas membranas celulares dos tecidos periféricos. Pesquisadores observaram em modelo animal de obesidade e resistência à insulina, que um programa de exercícios resistido durante 6 semanas é eficiente em aumentar 36% no conteúdo de proteína GLUT4 nas células do músculo sóleo, em relação aos animais não exercitados (Panveloski-Costa et al., 2011). A prática de exercícios também está relacionada com menor insulinemia de jejum e índice HOMA, refletindo o quadro de melhora da sensibilidade a insulina (Friedenreich et al., 2011).

Na hipertensão, o exercício tem sido recomendado como parte da modificação de estilo de vida para os pacientes hipertensos. No entanto, os mecanismos responsáveis pelos efeitos do treinamento físico sobre o desenvolvimento da hipertensão não são totalmente compreendidos (Filho et al., 2008; Agarwal et al., 2009). Contudo, alguns mecanismos têm sido apontados como responsáveis pela redução da pressão arterial após programas de exercício, como a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, aumento da proteção antioxidante e a normalização dos níveis de NO. Pesquisadores observaram em ratos hipertensos treinados durante 16 semanas, redução de TNF- α e interleucina 1 beta (IL-1 β) no tecido cardíaco e no plasma, aumento do antioxidante glutathiona no ventrículo esquerdo e restauração da produção de NO no miocárdio (Agarwal et al., 2009).

Por outro lado, em alguns estudos não são observadas reduções na pressão arterial de animais hipertensos treinados. Contudo, estes trabalhos mostram outros benefícios do

exercício na hipertensão, como a redução da concentração plasmática de angiotensina II, aumento de angiotensina (1-7) no ventrículo esquerdo e atenuação da hipertrofia patológica (Filho et al., 2008; Garciarena et al., 2009).

Estudos relataram os efeitos do exercício físico regular em modelos experimentais de SM. Um programa de corrida em esteira de 14 semanas (5x/semana, 35 minutos/dia, 35 cm/s) promoveu redução de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos macrófagos em ratos Zucker (animais obesos, diabéticos e com hipertrigliceridemia) (Martin-Cordero et al., 2011a). Neste mesmo modelo animal, o treinamento em esteira (5x/semana, 1 hora/dia, 22 m/min) durante dez semanas reduziu a massa corporal, a insulinemia de jejum e a trigliceridemia, e aumentou a biodisponibilidade de NO derivado do endotélio (Frisbee et al., 2006).

Outros estudiosos também observaram que o treinamento de corrida em esteira de por semanas (5 x/semana, 1 hora/dia, 70% do VO₂ máx.) foi eficiente em reduzir fatores risco cardiovascular em ratos com síndrome metabólica, um modelo geneticamente modificado que desenvolve fenótipo de obesidade, resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e controle glicêmico prejudicado (Haram et al., 2009).

Em outro modelo experimental de SM, ratos OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats*) que apresentam hiperfagia e tornam-se obesos, desenvolvendo hiperlipidemia, diabetes e hipertensão, foi observado que a corrida voluntária durante 10 semanas promoveu redução da gordura visceral e subcutânea e dos níveis de séricos de LDL-colesterol e triglicérides, além de melhora da tolerância a glicose (Suzuki et al., 2011).

Diante destes fatos, fica evidente a importância do exercício físico nas manobras terapêuticas em indivíduos diagnosticados com SM. Uma vez que, assim como a hipertensão arterial, resistência à insulina, dislipidemia e obesidade, a inatividade física e baixo nível de condicionamento físico são considerados fatores de risco para mortalidade cardiovascular (Gavrila et al., 2011; Yamamoto et al., 2011). E como a prática regular de atividade física é amplamente recomendada para prevenir e tratar tais doenças, juntamente com seus fatores de risco, é necessário compreender os mecanismos envolvidos. Nesse sentido, a utilização de modelos experimentais de SM pode ser útil, tornando possíveis avaliações mais minuciosas desta importante relação entre exercício e fator de risco cardiovascular.

3.6. Modelo experimental de síndrome metabólica

O rato espontaneamente hipertenso (SHR) é um modelo experimental que simula a hipertensão essencial, sendo considerado o modelo que mais se assemelha ao desenvolvimento da hipertensão em humanos (Gouveia et al., 2000; Fazan Jr et al., 2001; Pravenec et al., 2004). O desenvolvimento da pressão arterial em ratos SHR ocorre de forma progressiva, assim como na hipertensão essencial humana, existindo relatos de elevados níveis pressóricos característicos da hipertensão espontânea já na terceira semana de vida, contudo a maioria dos estudos apontam para ocorrência deste episódio entre a 7^a e a 15^a semana de vida (Trippodo and Frohlich, 1981; Fazan Jr et al., 2001).

A hipertensão nestes animais está relacionada à hiperatividade simpática, aumento de angiotensina II, diminuição da angiotensina (1-7) e decréscimo na vasodilatação, o que aumenta a resistência periférica total. A redução da biodisponibilidade de NO e alterações na produção e/ou eficácia das prostaglandinas também tem sido relatadas (Trippodo and Frohlich, 1981; Feletou et al., 2009; Gunduz et al., 2011).

Na eficácia das ações das prostaglandinas, destaca-se o papel da prostaciclina. Este mediador é a principal prostaglandina oriunda do ácido araquidônico das membranas celulares, ela produz relaxamento do músculo liso, apresentando um efeito vasodilatador no endotélio, e também inibindo a agregação plaquetária. No entanto, em ratos SHR, a prostaciclina não produz relaxamento, mas ativa os receptores de tromboxana A₂ (receptor TP) em células musculares lisas vasculares, produzindo contração. Desta forma, a prostaciclina que em condições fisiológicas protege a parede vascular, contribui para a disfunção endotelial nos animais SHR (Feletou et al., 2009).

A hipertensão em ratos SHR também é atribuída à elevada expressão citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio (ROS) e superóxido (O₂⁻) no ventrículo esquerdo e aumento de citocinas pró-inflamatórias no plasma. Esta elevação do estresse oxidativo no tecido cardíaco é secundária à redução da proteção antioxidante, uma vez que nestes animais observa-se redução da molécula antioxidante glutathiona (Iemitsu et al., 2003; Agarwal et al., 2009)

A pressão arterial em ratos SHR, como em humanos, associa-se a outros fatores de risco, como a hipertrofia ventricular esquerda, resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertrigliceridemia e, tardiamente, insuficiência cardíaca congestiva (Gouveia et al., 2000;

Pravenec et al., 2004). Nestes animais, a resistência à insulina pode ser atribuída à elevada atividade adrenérgica que promove inibição da cadeia de transdução do receptor de insulina e, conseqüentemente, gera menor translocação do GLUT4 (Bray and Champagne, 2004).

Cabe ressaltar que os animais SHR não desenvolvem obesidade espontaneamente, tornando necessário um manejo experimental adicional para que estes animais aumentem a adiposidade. Isto o torna um modelo animal portador dos três principais componentes da SM; a obesidade, a resistência à insulina e a hipertensão.

A obesidade tem sido induzida pelo tratamento com glutamato monossódico (MSG). O ácido glutâmico ou glutamato é um aminoácido não essencial que atua como um neurotransmissor, sendo, portanto, responsável em desempenhar uma variedade de funções fisiológicas no sistema nervoso central (Girault *et al.*, 1986; Greenamyre, 1986). Contudo, pesquisadores têm mostrado que esse neurotransmissor quando presente em grande quantidade apresenta ações neurotóxicas (McCall *et al.*, 1979; Xiong *et al.*, 2009).

O Glutamato Monossódico (MSG), um sal sódico do ácido glutâmico, é amplamente utilizado como um realçador de sabor na indústria alimentícia, e sua ingestão também tem sido relacionada com ações neurotóxicas como cefaléia e tontura. Analisando possíveis mecanismos desencadeadores destas enfermidades, pesquisadores avaliaram culturas de células neurais corticais de camundongos sujeitas a diferentes doses (3, 30, e 300 μm) e tempo de exposição (30 min., 2 h e 12 h) ao MSG e observaram o aparecimento de inchaço e morte celular nestas culturas, sendo as respostas ao MSG dependentes da dose e do tempo (Xiong *et al.*, 2009).

Esta ação neurotóxica do MSG tem sido utilizada no desenvolvimento de modelos experimentais de obesidade em mamíferos (Olney and Sharpe, 1969). O MSG é administrado em roedores recém-nascidos, aproveitando o momento de imaturidade da barreira hematoencefálica no período neonatal, quando o sistema nervoso fica mais exposto as substâncias presentes no sangue (Cesaretti and Kohlmann Junior, 2006). A barreira hematoencefálica incompleta facilita a exposição do SNC ao MSG, o que desencadeia alterações neurológicas.

A indução da obesidade hipotalâmica ou neuroendócrina através MSG é feita por administração intraperitoneal (Macho *et al.*, 2000; Nakagawa *et al.*, 2000) ou subcutânea (Campos *et al.*, 2008; Voltera *et al.*, 2008) de MGS em dias alternados ou consecutivos no período neonatal, em doses que variam de 4 a 10 aplicações de 2 mg (Kaufhold et al., 2002;

Voltera et al., 2008) ou 4 mg por grama de peso corporal (Kaufhold et al., 2002; Campos et al., 2008).

O glutamato quando presente em altas doses no SNC aumenta, de forma persistente, a condutância iônica da membrana, alterando o potencial de repouso normal. A tentativa de restaurar os gradientes iônicos e osmótico resulta em exaustão dos estoques energéticos e morte de neurônios (Coyle *et al.*, 1981). A literatura mostra que o núcleo arqueado do hipotálamo é a região alvo da ação neurotóxica do MSG, uma vez que redução de neurônios nesta área foi detectada após tratamento com MSG (Mistlberger and Antle, 1999; Kiss et al., 2005; Matyskova et al., 2008; Macia et al., 2010). Esta lesão desencadeia uma série de disfunções neuroendócrinas, uma vez que esta área no hipotálamo é responsável por produzir o hormônio liberador do hormônio de crescimento (Davies et al., 2007), e recebe sinalizações da leptina e da insulina (Broberger and Hokfelt, 2001).

Portanto, o resultado desta lesão é um quadro de hiperinsulinemia, hiperleptinemia e diminuição hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e, conseqüentemente, do hormônio de crescimento (GH), que é responsável por funções tanto anabólicas quanto catabólicas (Millard et al., 1982; Grassioli et al., 2006; Gibney et al., 2007; Matyskova et al., 2008).

Nas ações catabólicas, o GH estimula diretamente a lipólise através da ativação da adenilil ciclase seguido pela ativação da adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e fosforilação e ativação da lipase hormônio-sensível. Além deste efeito direto sobre o tecido adiposo, o GH também aumenta a lipólise indiretamente ao aumentar a resposta dos adipócitos a efeitos lipolíticos, como os das catecolaminas. No músculo, este hormônio aumenta a captação e oxidação dos AGL (Gibney et al., 2007). Portanto, animais tratados com MSG apresentam reduzida lipólise e aumento acentuado de tecido adiposo (Dolnikoff et al., 2001)

Por outro lado, nas funções anabólicas, o GH exerce uma ação indireta sobre o crescimento ao ligar-se ao seu receptor nas células do fígado e de vários tecidos do organismo induzindo a síntese do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Na circulação, O IGF-1 encontra-se ligado a proteínas carreadoras denominadas IGFBPs e seus efeitos são mediados principalmente pelo receptor de IGF-1 (IGFR1), que tem atividade tirosina quinase e ativa sinais através da via quinase fosfatidilinositol 3 (PI3K/AKT). A via PI3K/AKT é a principal envolvida na regulação da massa muscular, ela ativa a síntese e inibe a degradação protéica (Velloso, 2008). Desta forma, os animais tratados com MSG também apresentam reduzido crescimento linear e massa muscular.

Outra dano causado pelo tratamento com MSG é a morte de neurônios do hipotálamo responsável pela expressão dos peptídeos anorexígenos POMC e CART, e orexígenos NPY e AgRP. Sendo que o CART também é expresso no núcleo paraventricular e na área lateral do hipotálamo e nos corpos celulares do gânglio nodoso do nervo vago. O NPY é expresso no núcleo paraventricular e na área lateral do hipotálamo. No núcleo paraventricular ocorre a mediação da redução da ingestão, e a área lateral do hipotálamo é o centro da fome do cérebro (Broberger and Hokfelt, 2001; Williams et al., 2001; Coll et al., 2007). Neste âmbito, animais tratados com MSG apresentam elevado risco de alteração no comportamento alimentar.

Contudo, o aumento da adiposidade observado nestes animais não pode ser atribuído ao aumento da ingestão alimentar, uma vez que a hiperfagia não é observada neste modelo (Mozes *et al.*, 2000; Dolnikoff *et al.*, 2001; Yamazaki *et al.*, 2011).

Alguns autores acreditam que o desenvolvimento da obesidade secundária ao tratamento com MSG é causado principalmente pelo aumento sensibilidade à insulina nas células adiposas. Para estes pesquisadores, animais tratados com MSG passam por uma fase de acelerado desenvolvimento da adiposidade e por um período constância, quando a obesidade torna-se estabelecida. No período do desenvolvimento são observados aumento da densidade de GLUT4 na membrana de adipócitos e ausência alteração em células musculares de camundongos obesos de 2 e 4 meses de idade. Estes dados evidenciam a ocorrência de aumento do transporte de glicose para dentro das células adiposas, fornecendo substrato para lipogênese. Por outro lado, na fase de estabilidade da obesidade (7 meses de vida) são observadas reduções de GLUT4 nas membranas das células do tecido adiposo, muscular e cardíaco de animais obesos, retratando o quadro de resistência periférica à ação da insulina (de Carvalho Papa *et al.*, 2002).

Outros possíveis mecanismos que atuam no desenvolvimento da obesidade em ratos tratados com MSG são o elevado nível de corticosterona, que atuará na duplicação da eficiência metabólica (Tokuyama and Himms-Hagen, 1989) e as alterações na absorção intestinal (Mozes *et al.*, 2004). Nestes animais obesos observam-se hipertrofia e hiperplasia das células do intestino delgado, sugerindo uma possível aceleração da função de absorção (Hamaoka and Kusunoki, 1986). No duodeno ocorre aumento da atividade da fosfatase alcalina nos enterócitos, demonstrando um aumento na eficiência da função intestinal (Mozes *et al.*, 2000).

Ainda no âmbito do desenvolvimento da obesidade em modelo experimental com MSG, destacam-se os papéis das atividades do sistema nervoso simpático (SNS) e das

catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) produzidas pelas células cromafins da glândula adrenal (Scomparin et al., 2009). A mobilização do tecido adiposo como fonte de energia é dependente da atividade do SNS e da secreção de epinefrina pela medula da adrenal (Zouhal et al., 2010).

Em animais obesos MSG, o nervo vago, responsável por inervação parassimpática, apresenta a atividade neural aumentada em 78%. Mas, por outro lado, estes animais possuem uma redução de 60% da atividade elétrica simpática no tecido adiposo retroperitoneal (Scomparin et al., 2009). Adicionalmente, camundongos obesos pelo tratamento com MSG apresentaram uma redução de 28 a 56% no conteúdo de catecolaminas na glandula adrenal (Martins et al., 2004; Mozes et al., 2004; Scomparin et al., 2006; Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2009).

Outro ponto destacável é que animais tratados com MSG no período neonatal não se tornam obesos até a puberdade. Foi observado em animais com 30 dias de vida na avaliação em nível celular, adipócitos alargados indicando a iniciação da obesidade hipertrófica. Contudo, com um mês de vida esses animais não diferem de seus controles na composição corporal (Dolnikoff *et al.*, 2001). Em outros estudos foi observado que ratos obesos MSG com 4 meses de vida não apresentam diferença no número de adipócitos do tecido adiposo epididimal, comparados com animais controle, e sim um maior volume destas células (Voltarelli et al., 2003; Ribeiro Braga et al., 2004) indicando que, possivelmente, em ratos adultos a obesidade também é do tipo hipertrófica.

Cabe também ressaltar que o tratamento neonatal com MSG em ratos dw/dw duplicou o conteúdo lipídico da medula óssea da tíbia na oitava semana de vida. Nestes animais foi observado hipertrofia dos adipócitos da medula ossea, uma vez que foi notado aumento do volume e ausência de alteração no número de células de gordura (Davies *et al.*, 2007).

Acompanhando a elevada adiposidade, os animais tratados com MSG apresentam elevados níveis de glicemia e insulinemia, caracterizando um quadro de resistência à insulina (Andreazzi et al., 2009). Um dos mecanismos responsáveis pela hiperinsulinemia pode ser a disfunção nas células β , pois foi demonstrado que ilhotas pancreáticas isoladas de camundongo obesos MSG apresentam uma elevada secreção de insulina estimulada pela presença de glicose, quando comparados com animais não tratados (Grassioli et al., 2006; Andreazzi et al., 2009).

Contudo, as ilhotas pancreáticas de animais obesos MSG, quando estimuladas por elevadas concentrações de glicose, apresentam deficiência na secreção de insulina, refletindo início de desenvolvimento do diabetes tipo 2 (Andreazzi et al., 2009).

Diante do exposto, este modelo animal agrega muitos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, obesidade e resistência à insulina, além da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Scomparin et al., 2011). Isto caracteriza um completo modelo experimental de SM. Desta forma, o uso deste modelo pode adicionar novas informações e perspectivas sobre mecanismos e possíveis tratamentos para SM (Yamazaki et al., 2011).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

Verificar os efeitos do treinamento em natação sobre fatores de risco cardiovascular em modelo experimental da síndrome metabólica.

3.2. Objetivos Específicos:

Avaliar em modelo experimental da síndrome metabólica os efeitos do treinamento em natação sobre:

- O comportamento alimentar
- A tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e insulinemia de jejum;
- A pressão arterial sistólica, diastólica e média;
- A adiposidade e composição corporal de carcaça
- A histomofometria do tecido adiposo visceral

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais de experimentação

Foram utilizados 46 ratos machos (*Rattus norvegicus*) espontaneamente hipertensos (SHR - *Spontaneously hypertensive rats*), com 2 dias de vida (peso inicial $6,496g \pm 0,177$; média \pm DP), procedentes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), sendo aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) /UFV (processo nº 34/2011).

4.2. Desenho Experimental

O experimento foi desenvolvido em duas etapas: na primeira foi feita a indução da obesidade e desenvolvimento da hipertensão; e na segunda a aplicação do programa de treinamento em natação.

Para a realização da primeira etapa os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo MSG (n= 23), que receberam injeções de glutamato monossódico; e grupo SAL (n= 23), que receberam injeções de solução salina.

A primeira etapa da pesquisa foi realizada do segundo dia ao início da 20ª semana de vida dos animais. Após 20 semanas, foram realizados testes de tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, avaliação da pressão arterial, quantificação da gordura visceral, análise da composição da carcaça eviscerada, avaliação da área dos adipócitos viscerais, análise do ganho de peso corporal e consumo alimentar.

Para a realização da segunda etapa, após 20 semanas de vida, os animais de cada um dos grupos anteriores foram aleatoriamente separados em 3 grupos: grupo *baseline* (b), grupo controle (c), e grupo treinado (t), a saber:

MSG.b: Ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG, eutanasiados após 20 semanas de vida (n=6);

MSG.c: Ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG e não submetidos ao treinamento em natação, eutanasiados após 28 semanas de vida (n=8);

MSG.t: Ratos SHR submetidos ao tratamento com MSG e ao treinamento em natação, eutanasiados após 28 semanas de vida (n=9);

SAL.b: Ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina, eutanasiados após 20 semanas de vida (n=6);

SAL.c: Ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina e não submetidos ao treinamento em natação, eutanasiados após 28 semanas de vida (n=8);

SAL.t: Ratos SHR submetidos à aplicação de solução salina ao treinamento em natação, eutanasiados após 28 semanas de vida (n=9).

Nesta segunda etapa foi aplicado o programa de treinamento em natação da 20^a à 28^a semana de vida dos animais. Após este período, todas as análises realizadas na primeira etapa foram repetidas.

4.3. Indução e desenvolvimento da obesidade

Do segundo ao oitavo dia de vida, os animais do grupo MSG receberam injeções subcutâneas de solução de glutamato monossódico (MSG, Sigma) na concentração de 24%, na região cervical posterior, uma vez ao dia, na dose de 4 mg/g de peso corporal. Os animais do grupo SAL receberam injeções subcutâneas de solução salina (0,9% NaCl) com volume relativo ao peso corporal do animal, conforme utilizado no tratamento com MSG.

Os animais foram mantidos em ninhadas de 4 a 5 filhotes por rata genitora durante 21 dias, e em seguida foram colocados em gaiolas coletivas, 4 animais por gaiola, em ambiente com temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, umidade relativa de cerca de 60% e fotoperíodo de 12 horas. Após o período de lactação, receberam água e ração comercial *ad libitum*.

4.4. Protocolos: treinamento em natação e teste de exaustão

Na 20^a semana de vida, os animais dos grupos SAL.t e MSG.t foram submetidos a um programa progressivo de exercício aeróbico de natação com sobrecarga durante 8 semanas. O exercício foi realizado em tanque de alvenaria azulejado (largura: 65cm, comprimento: 75cm e altura: 85cm) com água aquecida ($\sim 30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) na profundidade de 45cm.

Para a determinação da intensidade de treinamento foi realizado um teste de natação até a exaustão. Neste teste, o animal com uma carga de 2% do peso corporal, atada ao corpo, era colocado no tanque e a cada 3 minutos incrementos de 2% do peso corporal eram realizados até que o animal apresentasse sinal da fadiga, que foi definida quando o animal permanecia por 30 segundos submersos na água. O tempo de exercício foi cronometrado e usado como índice de desempenho físico. O percentual máximo de peso corporal suportado pelo animal até a fadiga (100%) foi usado para calcular a intensidade do exercício nas sessões de treino. Este teste era realizado a cada 2 semanas para ajuste de intensidade do treinamento, e também foi usado para avaliar o desempenho físico dos animais dos grupos experimentais, 48 horas após a última sessão de treinamento. O cronograma e a carga do treinamento em natação e testes estão apresentados na Tabela 1.

A carga máxima suportada durante o treinamento pelos animais obesos e não obesos foi de 5% e 3,7% do peso corporal, respectivamente. Segundo Araujo e colaboradores (2009) estas cargas representam, respectivamente, 83% e 82% da capacidade aeróbica.

Tabela 1. Cronograma e carga de treinamento em natação e testes

Semana	Intensidade*	Duração	Teste
1 ^a	0%	25 min.	Teste de exaustão
2 ^a	40%	30 min.	
3 ^a	50%	45 min.	Teste de exaustão
4 ^a	50%	60 min.	
5 ^a	50%	60 min.	Teste de exaustão
6 ^a	50%	60 min.	
7 ^a	50%	60 min.	Teste de exaustão
8 ^a	50%	60 min.	Teste de exaustão

* A intensidade da carga do treinamento equivale ao percentual da carga máxima obtida no teste máximo na natação (valores em gramas).

4.5. Avaliações realizadas antes da eutanásia

4.5.1. Avaliação do ganho de peso e consumo alimentar

O ganho de peso corporal dos filhotes foi avaliado diariamente durante o período de lactação (21 dias) e, após este período a avaliação foi realizada semanalmente. A ingestão alimentar foi analisada semanalmente após o desmame (30 dias de vida), por meio da diferença entre a ração ofertada e as sobras. Consumo de ração foi avaliado por animal e também corrigido pelo peso corporal do mesmo.

O coeficiente de eficiência alimentar (CEA) que evidencia o quanto um grama de ração ingerido promove o aumento de peso corporal, foi avaliado através da fórmula: $CEA = \text{variação de peso (g)} / \text{total de ração consumida (g)}$.

No cálculo do CEA, na primeira etapa experimental, foi considerada a variação de peso dos animais, e o consumo total de ração ocorrido entre a 5ª e a 17ª semana de vida. Na segunda fase, o CEA não foi calculado, uma vez que este índice é utilizado na avaliação da eficiência alimentar durante o período de crescimento exponencial.

Na oitava semana de vida, durante cinco dias, foi avaliado a ingestão alimentar durante cada período de 12 horas do ciclo/claro (modificado de Martinkova et al., 2000).

4.5.2. Registro da pressão arterial

Para registrar os níveis pressóricos, por pletismografia de cauda, os ratos foram contidos em um tubo de acrílico contendo frestas para ventilação e orifício para exteriorização da cauda, no qual eram aquecidos durante 3 minutos (40°C). Na região proximal da cauda foi colocado um manguito de borracha conectado a um esfigmomanômetro programado para inflar e desinflar automaticamente em intervalos periódicos de aproximadamente 50 segundos, e um sensor de pulso que captava os sinais para um amplificador (RTBP 2000, Rat Tail Blood Pressure System - Kent Scientific Corporation, - USA) que era conectado a um conversor analógico digital (PowerLab/400, ADInstruments, Austrália). Após um período de adaptação dos animais com o equipamento, foram realizadas cinco medidas, e o valor médio destas foi considerado o valor da pressão arterial.

4.5.3. Registro da frequência cardíaca de repouso

Para verificar a eficiência do programa de natação foi mensurada a frequência cardíaca de repouso (FCR) antes e após as 8 semanas de treinamento. Foi utilizado o aparelho LabChart, versão 7.0 (AD Instruments). Em resumo, o animal foi contido em um aparato,

tubo de PVC com 17cm de comprimento e 6cm de diâmetro, onde o rabo ficava exposto fora do aparato. Este aparato com o rato em seu interior era colocado dentro de uma caixa de polipropileno 40x30x12 cm³ em ambiente sem luz e sem ruídos. Um transdutor de sinal foi atado à cauda do animal e os sinais da frequência cardíaca eram registrados por um software acoplado ao sistema de registro em microcomputador. O tempo para estabilização da FC de cada animal foi de 30 minutos. Foram utilizados em média seis momentos de estabilização da frequência cardíaca em 30 minutos de medição. Utilizou-se a média desses 6 momentos de estabilização para determinar a FCR do animal.

4.5.4. Teste oral de tolerância à glicose e teste de tolerância à insulina

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG), modificado de (Pushparaj et al., 2000) e o teste de tolerância à Insulina (TTI), modificado de (Durham and Truett, 2006) foram realizados em dois dias distintos com intervalo de 48 horas entre eles (Moura et al., 2008). Em cada dia de teste, após 12 horas de jejum, foi feito um corte na ponta da cauda dos animais por onde foram coletadas amostras de sangue (5µL) para avaliação da glicemia, utilizando-se um glicosímetro e fitas reativas (OneTouch Ultrada, Johnson & Johnson, Argentina).

No TOTG foi coletada uma amostra de sangue para avaliação da glicemia de jejum (tempo 0). Em seguida, os animais receberam, via gavagem, uma solução glicosada na concentração de três gramas de glicose por quilograma de peso. As avaliações das glicemias subsequentes, foram realizadas nos tempos 30, 60, 90, 120 e 150 minutos. Para o cálculo da área sob a curva durante o teste utilizou-se o software Sigma Polt 10.0.

No TTI, foi aferida a glicemia de jejum (tempo 0). Em seguida foi administrada uma dose de insulina biossintética humana (Novonordisk, Brasil) via subcutânea (0,05 UI/100g de peso corporal). As dosagens glicêmicas posteriores foram aferidas nos tempos 30, 60, 90, 120 e 150 minutos.

4.6. Avaliações realizadas após eutanásia

4.6.1. Avaliação da Adiposidade e crescimento nasocaudal

Os animais foram submetidos à eutanásia em uma câmara de CO₂, e em seguida foi mensurado o comprimento do corpo (nasoanal) e da cauda (comprimento da base a ponta da cauda). Para avaliação e confirmação do desenvolvimento da obesidade visceral pelo tratamento com MSG, foi mensurado o peso relativo das gorduras epididimal e retroperitoneal (g/100g de peso corporal), e calculado o índice Lee [peso corporal^{1/3} (g)/ comprimento nasoanal (mm)]x 10 (Bernardis and Patterson, 1968).

4.6.2. Histomorfometria do tecido adiposo visceral

Fragmentos do tecido adiposo epididimal foram imediatamente fixados em solução de Carson (Carson et al., 1973) durante 24 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o tecido coletado foi desidratado em concentrações crescentes de álcool (70°, 80°, 95°, e 100° GL) com trocas a cada trinta minutos. Posteriormente, o material foi incluído em glicol-metacrilato (Historesin®, Leica, Alemanha) e para polimerização, e levado à estufa (45°) durante 24 horas. Utilizando micrótomo automático (Leica mod. RM-2155, Alemanha) com navalhas de vidro, o material foi seccionado na espessura de 0,4 µm. As secções obtidas foram coradas com hematoxilina-eosina, e em seguida foram montadas com Entellan® (Merk, Alemanha). A análise do material foi realizada em microscópio (Olympus Bx-60, EUA) com câmera digital Q-Color 3 (Olympus, EUA), e as imagens digitalizadas de microscopia de luz tiveram seus aumentos calculados com o uso do aplicativo Image-Pro Plus 4.5 (Media Cybernetics, EUA) e as pranchas foram montadas com auxílio do Power Point (Microsoft, EUA).

4.6.3. Avaliação da insulinemia de jejum

A insulina plasmática foi determinada pelo método de radioimunoensaio utilizando “kit” comercial *Rat Insulin RIA* específico para insulina de rato (Millipore Corporation, EUA).

4.6.4. Avaliação da composição corporal da carcaça

Para avaliação da composição da carcaça foram removidas todas as vísceras e tecido adiposo das cavidades abdominal e torácica, permanecendo apenas a carcaça eviscerada e a cabeça intacta para quantificação de água, gordura, proteína e cinzas.

Para a quantificação do conteúdo de água corporal foi usado o método gravimétrico. Recipientes de alumínio foram previamente submetidos a tratamento térmico (105°C por 12 h) para perda total da umidade. As carcaças foram pesadas e colocadas nestes recipientes e, em seguida, mantidas em estufa a 105°C por 24 horas para evaporação de todo o conteúdo de água corporal. Após este período as carcaças foram resfriadas durante 30 minutos e, em seguida, pesadas novamente. A diferença no peso da carcaça encontrada antes e após a secagem foi considerada o peso úmido do animal (A.O.A.C, 1997).

As carcaças desidratadas foram maceradas e, em seguida, colocadas em cartuchos de papel filtro para extração de gordura utilizando-se um extrator de Soxhlet (condensador, corneta tamanho grande e balão de 500 ml). Os cartuchos com as carcaças trituradas foram colocados na corneta do extrator e esta foi acoplada em um condensador e um balão com éter etílico que foi aquecido. Durante oito horas, o solvente foi aquecido até a evaporação e, em seguida, condensado. Na seqüência foram realizadas repetidas lavagens do cartucho e extração do seu conteúdo lipídico. O teor de gordura da carcaça foi determinado pela diferença do peso do cartucho contendo a carcaça antes e após extração lipídica (A.O.A.C, 1997).

A carcaça desidratada e desengordurada foi pulverizada utilizando um multiprocessador. Amostras de 20mg em triplicatas foram utilizadas para avaliar o teor protéico pelo método de Kjeldahl (Kjeldahl, 1965). Primeiramente, foi adicionado à amostra pulverizada 1g de mistura digestora (sulfato de cobre, selenito de sódio, sulfato de sódio) e 3ml de ácido sulfúrico para realização da digestão em uma placa digestora utilizando-se um programa progressivo de temperatura alcançando 420° C por 2 horas. Em um segundo momento, amostra digerida foi destilada durante 5 minutos utilizando-se solução de hidróxido de sódio (50%) em um destilador de nitrogênio, e o nitrogênio foi coletado em uma solução de ácido bórico (4%). No terceiro momento, o produto da destilação foi titulado com ácido clorídrico (0,05 N), e o volume do ácido gasto para viragem de cor foi utilizado para determinar o nitrogênio da amostra.

O teor de cinzas foi avaliado por incineração de amostras de 2,5 g em triplicatas. As amostras foram pesadas e colocadas em cadinhos submetidos a tratamento térmico prévio a 600°C por 6 horas para perda total de umidade. Em seguida, os cadinhos com as amostras foram aquecidos a 300°C em uma mufla durante 1 hora e 30 minutos. Após este período a temperatura foi elevada a 600°C e amostra foi incinerada durante 6 horas. Terminada a incineração, a temperatura da mufla foi reduzida a 150°C durante 8 horas, para que os

cadinhos atingissem esta temperatura e fossem colocados no dissecador para a realização pesagem. A diferença do peso do cadinho antes e após incineração foi usada para determinar o valor de cinzas da carcaça (A.O.A.C, 1997).

4.7. Análise Estatística

A pressuposição de homogeneidade de variâncias entre os grupos foi checada e quando não atendida optou-se pelo procedimento não paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação dos dados entre os grupos *baseline* utilizou-se teste t para amostras independentes. Os dados referentes aos grupos MSG (treinado e controle) e SAL (treinado e controle) foram verificados quanto à normalidade e homogeneidade, e quando não atendidas utilizou-se a estatística não paramétrica através do teste de Dunn's. Os tratamentos dos dados destes grupos (fatorial 2x2) foram feitos usando-se a análise de variância (ANOVA) de duas entradas. Posteriormente procedeu-se à comparação das médias pelo teste de Tukey, sendo que independente da significância da interação entre os fatores optou-se pelo desdobramento dos fatores para estudo de seus efeitos. As análises foram feitas utilizando-se os pacotes estatísticos Winstat e Sigma Stat 3.5. Adotou-se o nível de significância de até 5%.

A análise do peso corporal entre os grupos no período de lactação e durante 1ª fase do experimento ao longo do tempo foi realizada por meio de ANOVA para parcelas subdivididas em medidas repetidas ao longo do tempo e Teste de T post hoc. Para a análise do mesmo parâmetro durante a segunda fase do experimento foi adotada ANOVA fator 2x2 (MSG x SAL; controle x treinamento) para medidas repetidas e teste de T post hoc. Para a análise destes resultados foi utilizado o programa estatístico SAS (1995) e adotou-se o nível de significância de até 5%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Efeitos do tratamento com MSG

5.1.1 Peso Corporal

Durante o período de lactação foi possível observar o efeito redutor no peso corporal provocado pelo tratamento com MSG a partir do 10º dia (Figura 1). Ao final da lactação os ratos tratados apresentavam uma redução de 5,6% no peso corporal (Figura 1). A análise estatística evidenciou ganho de peso dos animais dentro de seus respectivos grupos ($p < 0,01$). Tal evidência fora significativa após 48 horas da mensuração de cada dia avaliado.

Durante a primeira fase experimental a partir da 6ª semana de vida, o peso corporal dos animais foi menor no grupo MSG ($p < 0,01$). Esta redução atingiu 23,5% ao final da primeira fase experimental, antes do início do protocolo de treinamento (Figura 2). Além disso, assim como no período de lactação, os animais de ambos os grupos, apresentaram ganho de peso ao longo desta 1ª fase. No entanto, tal ganho de peso foi detectado até a 12ª semana e 8ª semana nos grupos MSG e SAL respectivamente. Estes dados são consistentes com os resultados encontrados na literatura (Nakagawa et al., 2000).

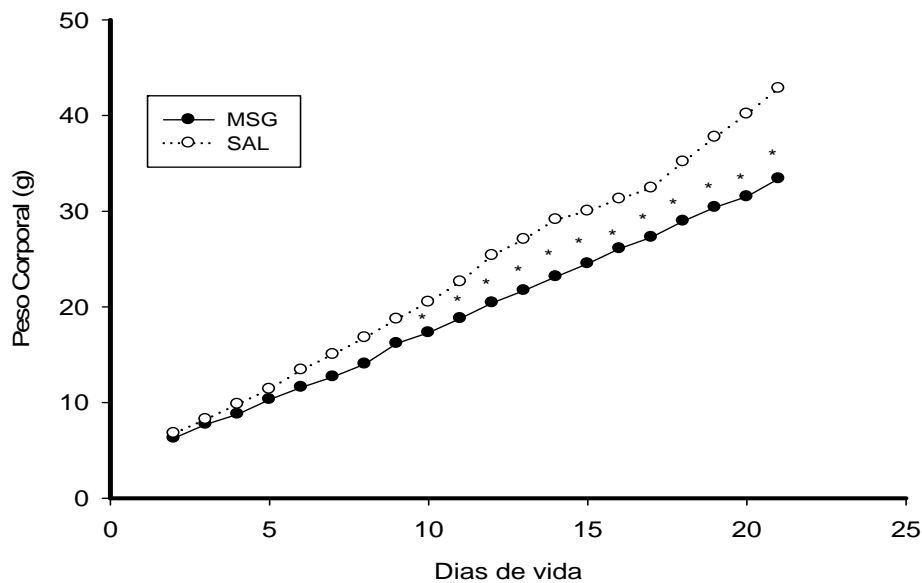


Figura 1. Evolução do peso corporal durante a primeira fase experimental no período de lactação. SAL: ratos controles que receberam solução salina, n= 23. MSG: ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n= 23. Dados expressos em média. * Diferente de SAL (p<0,05.)

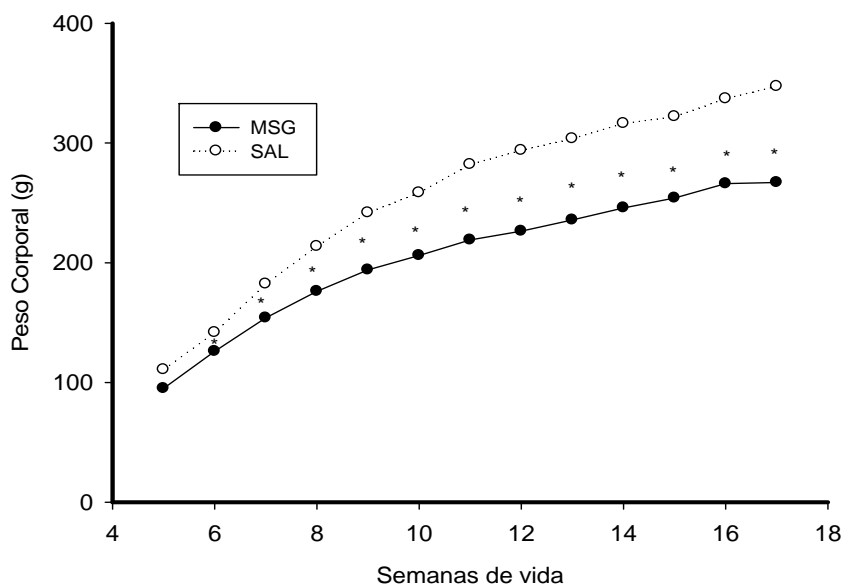


Figura 2. Evolução do peso corporal durante a primeira fase experimental. SAL: ratos controles que receberam solução salina, n= 23. MSG: ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n= 23. Dados expressos em média. * Diferente de SAL (p<0,05)

5.1.2. Comportamento Alimentar

Na avaliação da ingestão alimentar da 5^a a 17^a semana de vida foi observada uma redução na ingestão alimentar por animal no grupo MSG, comparado aos animais do grupo SAL ($p < 0,001$) (tabela 2).

Tabela 2. Consumo de ração dos animais durante a primeira fase do experimento

Variável	SAL	MSG
Consumo total/ animal (g)	1941,05 ± 20,41	1638,25 ± 47,85*
Consumo/ animal (12h escuro)	20,59 ± 0,61	12,50 ± 0,47*
Consumo/ animal (12h claro)	6,81 ± 0,72	8,24 ± 0,53
CEA	0,122 ± 0,003	0,103 ± 0,002*

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL; ratos controles que receberam solução salina, n= 23. MSG; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n= 23. CEA; coeficiente de eficiência alimentar. * Diferente de SAL ($p < 0,05$).

O consumo alimentar neste modelo experimental de SM não apresentou alterações no padrão alimentar de ratos SHR obesos de 6 meses de vida em outro estudo (Iwase et al., 1998). Por outro lado, há evidencia de hipofagia nestes roedores obesos no 14^o mês de vida (Iwase et al., 2000).

Provavelmente, a hipofagia observada nos animais obesos do presente estudo, não é um reflexo exclusivo da disfunção na regulação da ingestão pelo hipotálamo, através de neuropeptídios. Nestes animais, a hipofagia foi causada pela redução da ingestão alimentar no período noturno (12 horas do ciclo claro/escuro) ($p < 0,001$), que implicou na diminuição da média total de ingestão no período de 24 horas (Tabela 2). Resultados semelhantes foram observados em outro estudo (Martinkova *et al.*, 2000). Caso esta hipofagia fosse exclusivamente secundária à disfunção na expressão e secreção de peptídeos anorexígeno e/ou orexígeno, era de se esperar uma redução da ingestão alimentar igualmente distribuída entre os dois períodos do ciclo claro/escuro.

Supõe-se que as funções hipotalâmicas de regulação da ingestão alimentar, nos ratos obesos do presente estudo, foram parcialmente preservadas, uma vez que estudo evidencia que fontes extras de NPY, além das oriundas do núcleo arqueado, estão resguardadas em animais tratados com MSG (Zelezna *et al.*, 2009). Estes dados fortalecem a nossa teoria de manutenção parcial das funções reguladoras da ingestão pelo hipotálamo em ratos obesos MSG.

Outros achados em pesquisas fomentam a nossa hipótese. Foi observado em camundongos C57BL6/J que na vida adulta a perda de células cerebrais responsáveis pela

expressão de NPY e AgRP gerava a um quadro grave de hipofagia. Contudo, quando a morte destas células ocorria no período neonatal, foram observadas modestas mudanças na massa corporal, na ingestão de alimentos e no dispêndio energético (Wortley *et al.*, 2005). Estes dados sugerem que, em recém-nascidos, diante de uma lesão em células que expressam NPY e AgRP, ocorrem mecanismos compensatórios na regulação da ingestão, que não são observados em indivíduos adultos (Coll *et al.*, 2007); (Wortley *et al.*, 2005).

Outra possível explicação para a mudança no comportamento alimentar no período noturno em animais obesos, observada no presente estudo, é uma possível deterioração da retina e do nervo óptico, uma vez que a literatura demonstra que o tratamento com MSG promove degradação destas estruturas (Edelstein *et al.*, 1995; Mistlberger and Antle, 1999; Szabadfi *et al.*, 2009). A retina exerce efeitos importantes nos ritmos circadianos dos mamíferos, que são controlados endogenamente pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo e são influenciados exogenamente pelo ciclo claro-escuro. Neste contexto, a retina atua transmitindo informações fóticas para o SNC orquestrando os ritmos circadianos de acordo com a iluminosidade (Pickard *et al.*, 1987; Ralph and Hurd, 1996).

Na avaliação comportamental de ratos é observado que estes são mais ativos durante a noite e no início da manhã, sendo caracterizados como animais de hábitos noturnos, portanto, apresentam maior ingestão alimentar neste período (Sharp and La Regina, 1998). Entretanto, nossos resultados indicam que o tratamento com MSG pode ter causado falha na transmissão de informações fóticas de alteração da iluminosidade para o SNC e ter alterado os ritmos circadianos dos ratos obesos, fazendo com que estes diminuíssem o grau de atividade no período noturno reduzindo, assim, a busca e ingestão de alimento.

Neste âmbito, Mistlberger e Antle (1999) mostra Em ratos *Wistar* obesos MSG, observou-se com 6 semanas de vida, ausência dos efeitos de luz e sombra sobre o nível de atividade e consumo alimentar. Concordado com os nossos dados, Mistlberger e Antle (1999) encontraram redução da ingestão alimentar no período noturno em ratos MSG, quando comparado com animais controle. Além disso, estes pesquisadores relataram que a diminuição do consumo de alimentos durante a exposição à luz, observada nos animais controle, não foi encontrada em ratos MSG, dados não encontrados em nossa pesquisa. Portanto, no estudo citado, tanto a presença quanto a ausência de luz não gerou nenhuma influência no comportamento alimentar dos ratos MSG.

Apesar do tratamento com MSG ter sido menos intenso (5 aplicações de 2mg/g) na pesquisa de Mistlberger e Antle (1999), seu efeito foi mais pronunciado no ritmo circadiano

dos animais tratados, quando comparado com ratos obesos do presente estudo. Estas divergências de resultados podem ser devido à diferenças de espécies, e de idade, uma vez que nossos animais apresentavam 8 semanas de vida no período de avaliação do consumo alimentar no ciclo claro/escuro e, portanto, poderiam ter desenvolvido mecanismos compensatórios para a disfunção no trato retinohipotalâmico.

Diante do exposto, o comportamento hipofágico noturno em ratos MSG do presente estudo pode ser resultado de vários fatores, provocados pela elevada concentração de MSG no SNC no período neonatal, como a falha de envio de informações fóticas para o SNC (Edelstein et al., 1995; Mistlberger and Antle, 1999), danos diretos nas células relógio do marcapasso biológico no SNC (Mistlberger and Antle, 1999) e alteração dos neuropeptídeos anorexígeno e orexígeno hipotalâmicos (Zelezna et al., 2009).

Contudo, a presença da hipofagia noturna observada em ratos tratados com MSG (Martinkova et al., 2000; Mistlberger and Antle, 1999) parece não afetar o potencial obsogênico destes animais, uma vez que a atividade da fosfatase alcalina nas vilosidades do duodeno destes animais permanece elevada durante todo o ciclo de 24 horas, quando comparada com animais controle. Isto evidencia que em ratos obesos MSG, apesar da ocorrência de menor ingestão alimentar, uma melhor eficiência na absorção de nutrientes é observada, o que favorece o quadro de obesidade (Mozes et al., 2000).

Entretanto, apesar da melhora da eficiência absorptiva de nutrientes (Martinkova et al., 2000; Mozes et al., 2000; Mozes et al., 2004; Racek et al., 2001), no presente estudo foi observado menor CEA do grupo MSG.b ($p < 0,001$) (Tabela 2). Este quadro pode ser explicado pela diminuição do GH em animais obesos MSG (Kaufhold et al., 2002). Por um lado, a oferta de substratos oriunda da absorção intestinal para os processos anabólicos é preservada e, por outro lado, o anabolismo protéico é limitado devido à redução do estímulo hormonal do GH. Como resultado, é observada menor formação tecidual e massa corporal refletindo no reduzido CEA nos ratos do grupo MSG.b.

5.1.3. Adiposidade e composição da carcaça

Em relação ao acúmulo da gordura visceral, comparando os animais na 20ª semana de vida, foi observado no grupo MSG.b aumento de 239% e 398% da gordura relativa epididimal e retroperitoneal, respectivamente ($P < 0,001$) (Figura 3).

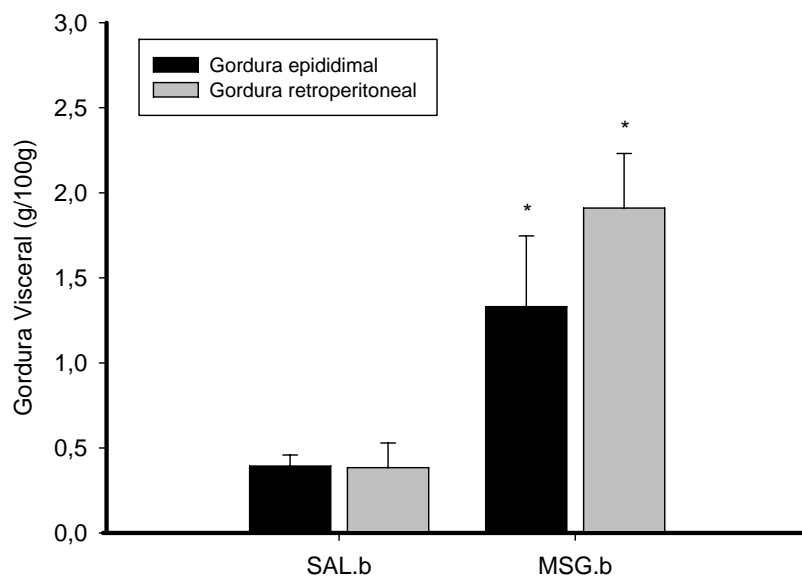


Figura 3. Tecido adiposo epididimal e retroperitoneal relativo avaliado na 20ª semana de vida. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.b: ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 6. MSG.b; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 6. * Diferente de SAL.b ($p < 0,05$).

Na avaliação da composição da carcaça, foi observada uma redução do teor de água (25%) e de proteína (20%), e aumento do percentual de gordura (368%) nos animais do grupo MSG.b, comparados com os do SAL.c ($P < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Composição da carcaça na 20ª semana de vida dos animais.

Variável	SAL.b	MSG.b
Água (%)	64,65 \pm 1,27	48,76 \pm 2,03*
Gordura (%)	5,67 \pm 0,48	26,55 \pm 2,43*
Proteína (%)	23,60 \pm 0,84	18,884 \pm 0,57*
Cinzas (%)	4,86 \pm 0,17	4,48 \pm 0,14
Carboidrato (%)	1,20 \pm 0,44	1,31 \pm 0,13

Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.b: ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 6. MSG.b; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 6. * Diferente de Sal.b ($p < 0,05$).

Antes do início do programa de treinamento, a obesidade foi confirmada, não apenas pela presença de maiores depósitos de gordura visceral, representados pelos compartimentos adiposos epididimal e retroperitoneal, mas também pela presença de maior percentual de gordura

subcutânea nos animais tratados com MSG. O aumento da adiposidade visceral em ratos tratados com MSG já é bem estabelecido na literatura, levando a caracterização destes animais como modelo de obesidade visceral (Voltera *et al.*, 2008). Contudo, trabalhos juntamente com os achados do presente estudo, evidenciam que este modelo é caracterizado por uma obesidade generalizada (Ribeiro Braga *et al.*, 2004; Voltarelli *et al.*, 2003).

Na avaliação da composição da carcaça, a redução do percentual de água observada nos animais do grupo MSG.c pode estar agregada ao aumento do percentual de gordura (Tabela 3). A diminuição da quantidade de água pode ser explicada pelo aumento dos compartimentos adiposos, uma vez que os triacilgliceróis são hidrofóbicos, portanto, não-hidratados. Desta forma, o organismo não carrega peso extra de água de hidratação que está associada a polissacarídeos armazenados (Nelson and Cox, 2002). Os resultados encontrados por Ribeiro Braga e colaboradores (2004) também apontam para esta direção, uma vez que esses autores observaram aumento de gordura e diminuição de água na carcaça de ratos *Wistar* tratados com MSG, independente da modificação no teor de proteína.

A redução do percentual de proteína na carcaça de ratos obesos pode ser explicada pela redução do hormônio de crescimento (Kaufhold *et al.*, 2002; Tamura *et al.*, 2002) e dos níveis circulantes do fator de crescimento semelhante à insulina (Davies *et al.*, 2007) observada em animais submetidos ao tratamento com MSG. Em ratos Sprague-Dawley obesos MSG, foi avaliado níveis plasmáticos de GH no sexto mês de vida, utilizando método de radioimunoensaio com sensibilidade de 2 a 3 ng/ml. Quando amostras contínuas foram retiradas durante 8 horas (7 às 14 horas) em intervalos de 15 minutos, foram observados níveis tão reduzidos de GH que não puderam ser mensurados (Kaufhold *et al.*, 2002). Estes dados evidenciam que ratos com obesidade hipotalâmica apresentam forte alteração no ciclo circadiano do GH, o que resulta em diminuição na massa tecidual protéica.

5.1.4. Histomorfometria do tecido adiposo visceral

Na avaliação da área dos adipócitos do tecido adiposo epididimal foi observado que o tratamento com MSG promoveu aumento deste parâmetro nos animais do grupo MSG.b, quando comparados com ratos SAL.b. ($P < 0,001$, Figuras 4 e 5). A maior área em adipócitos de ratos MSG, pode ser reflexo do aumento do índice de translocação de GLUT4 e da captação de glicose e sua conversão em lipídios, como também da redução da lipólise e da atividade da lipase hormônio sensível (Dolnikoff *et al.*, 2001). Um maior sensibilidade à

insulina atuando na lipogênese também pode ser considerado um possível mecanismo (Macho et al., 2000).

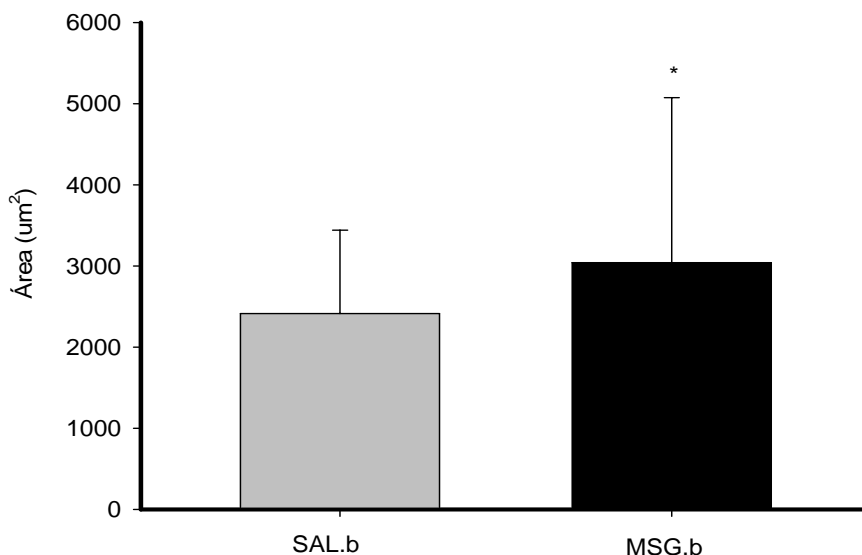


Figura 4. Área do adipócito do tecido adiposo epididimal na 20^a semana de vida. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.b: ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 5. MSG.b; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 5. * Diferente de SAL.b (p<0,05).

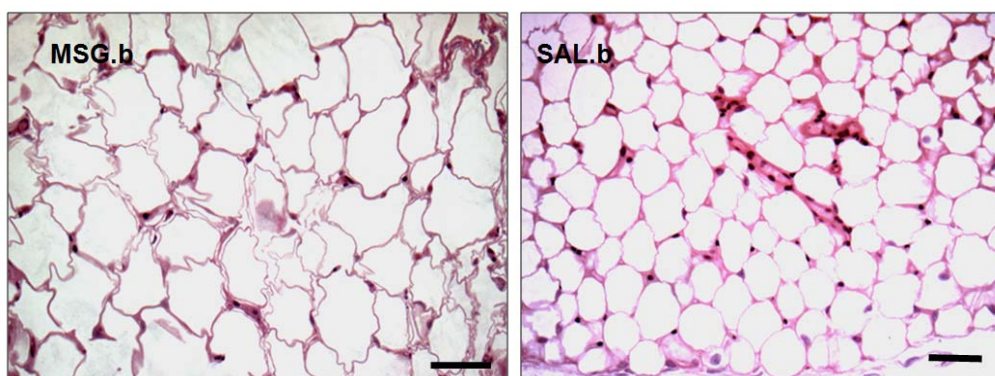


Figura 5. Fotomicrografias dos adipócitos do tecido adiposo epididimal dos animais dos grupos experimentais. Tecido corado com hematoxilina e eosina, observados com microscópio de luz. Tamanho= 40 μ m, bara= 40 μ m, aumento 10x. SAL.b: ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 5. MSG.b: ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 5.

Resultados semelhantes aos observados no presente estudo são encontrados na literatura. Dolnikoff e colaboradores (2001) isolaram adipócitos da gordura retroperitoneal de ratos *Wistar* com 30 dias de vida submetidos ao tratamento neonatal com MSG e confirmaram que além da maior área os adipócitos de animais tratados com MSG apresentaram maior

diâmetro, volume e conteúdo de lipídio. No presente estudo foi observado menor número de células adiposas em ratos MSG, o que caracteriza a obesidade nestes animais como hipertrófica.

Outros pesquisadores também confirmaram a obesidade visceral de ratos MSG como hipertrófica. Ao avaliar a celularidade da gordura epididimal em ratos *Wistar* MSG com 13 semanas de vida, através do teor de DNA, foi observada ausência de alteração do número células (teor de DNA) e aumento do tamanho celular (razão peso do tecido/DNA) (Ribeiro Braga et al., 2004). Na avaliação de adipócitos isolados da gordura epididimal de ratos Sprague-Dawley MSG com três meses de vida, também foi observado maior diâmetro nestas células (Macho et al., 2000).

Os dados do presente estudo mostraram que o perfil de obesidade do tipo hipertrófica ocorre em ratos MSG com idade mais avançada (20 semanas de vida). Estes dados indicam que a característica hipertrófica de adipócitos de animais MSG se mantém ao longo da vida. Contudo, ainda não se pode avaliar se além da hipertrofia a hiperplasia também ocorre no tecido adiposo visceral de ratos MSG adultos.

Dados na literatura evidenciaram que em mamíferos a expansão natural do tecido adiposo branco ocorre rapidamente após o nascimento como resultado do aumento do tamanho e do número de células adiposas (Garcia et al., 2002). Por outro lado, em organismos adultos durante o desenvolvimento da obesidade um aumento no tamanho do adipócito parece anteceder o aumento no número de células (MacKellar et al., 2010). Uma explicação para o fenômeno é o fato do aumento em tamanho dos adipócitos não ser um processo ilimitado. Parece que nestas células, quando crescimento atinge um grau máximo, além do qual a sua capacidade de armazenamento de gordura se esgota, pré-adipócitos são diferenciados em adipócitos (Queiroz et al., 2009).

Estes relatos observados na literatura sugerem que ratos obesos tratados com MSG, quando atingida uma idade avançada, além da obesidade hipertrófica podem desenvolver a hiperplasia das células adiposas. Contudo, esta abordagem necessita ser investigada.

5.1.5. Índice Lee e crescimento linear

Apesar da confirmação da obesidade através da quantificação da gordura visceral e subcutânea no grupo MSG, na avaliação do índice Lee não foi observada diferença entre os grupos MSG.b e Sal.b ($p>0,05$) (Tabela 4). Nas dimensões corporais, observou-se redução de

12,6% no comprimento nasoanal e de 25,6% no tamanho da cauda ($p < 0,001$). Apesar das menores dimensões no comprimento nasoanal nos animais obesos, a ausência de confirmação da obesidade através da avaliação do índice Lee em ratos obesos pela indução por MSG pode ser devido a menor massa corporal nestes animais, quando comparados aos animais controle (Figura 2). Reduções do peso corporal, do comprimento nasoanal e da cauda em roedores tratados com MSG no período neonatal têm sido largamente relatadas na literatura (Mozes et al., 2000; Nakai et al., 1986; Scomparin et al., 2011)

Tabela 4. Índice Lee e dimensões corporais dos animais na 20ª semana de vida.

Variável	SAL.b	MSG.b
Índice Lee	0,305 ± 0,003	0,319 ± 0,006
Corpo (cm)	23,35 ± 0,18	20,41 ± 0,59*
Cauda (cm)	18,47 ± 0,15	13,742 ± 0,32*

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.b; ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 6. MSG.b; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 6. Índice Lee; raiz cúbica do peso corporal (g)x 10/comprimento nasoanal (cm). Corpo; comprimento nasoanal. Cauda; comprimento da base a ponta da cauda. * Diferente de SAL.b ($p < 0,05$).

O índice Lee é amplamente utilizado na avaliação da obesidade provocada pelo MSG em roedores (Martins et al., 2004; Scomparin et al., 2006). Em outro estudo utilizando ratos SHR, o índice Lee foi eficaz em evidenciar a obesidade em ratos SHR tratados com MSG na 24ª semana de vida (Iwase *et al.*, 1998). Estes dados evidenciam que na obesidade hipotalâmica provocada pelo MSG em ratos SHR o índice Lee é capaz de comprovar a presença de obesidade após 5 meses de vida, quando o grau de adiposidade é mais elevado.

Estudo mostra a boa correlação entre a gordura corporal e o índice de Lee tanto em ratos adultos como em animais recém desmamados induzidos à obesidade hipotalâmica, o que é devido às lesões elétricas no hipotálamo (Bernardis and Patterson, 1968). Contudo, é importante ressaltar que danos elétricos no hipotálamo causam obesidade principalmente pela hiperfagia não ocorrendo redução das dimensões corporais, como observado na obesidade neuroendócrina provocada pelo MSG (Wang et al., 2007). Desta forma, os resultados do presente estudo evidenciaram que a utilização do índice Lee na avaliação da adiposidade é mais apropriada em modelos experimentais de obesidade que não apresentam reduções no peso e nas dimensões corporais, como observado em ratos com obesidade secundária a hiperfagia ou dieta hiperlipídica.

5.1.6. Insulinemia de jejum, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina

Na avaliação da insulinemia de jejum no quinto mês de vida os valores foram 36% maiores no grupo MSG.b, quando comparados com SAL.b, contudo, esse aumento não foi estatisticamente significativo ($P>0.05$) (Tabela 5).

Tabela 5. Insulina plasmática de jejum na 20ª semana de vida

Variável	SAL.b	MSG.b
Insulinemia de jejum (ng/mL)	1,177 ± 0,220	1,839 ± 0,376
Frequência cardíaca de repouso (bpm)	344 ± 7	412 ± 9*

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.b: ratos controles que receberam solução salina, grupo *baseline* n= 6. MSG.b; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, grupo *baseline* n= 6. * Diferente de SAL.b ($p<0,05$).

Maiores aumentos na insulinemia são observados quando outras espécies são submetidas ao tratamento neonatal com MSG, como camundongos *Swiss* com 3 meses de idade (300%) (Scomparin et al., 2009), camundongos NMRI com 4 meses de vida (400%)(Matyskova et al., 2008).

Por outro lado, resultados semelhantes aos do presente estudo foram observados por Iwase e colaboradores (1998) quando submeteram ratos SHR ao tratamento neonatal com MSG. Quando estes animais atingiram 6 meses de vida não foram encontradas diferenças na insulinemia e na glicemia de jejum entre ratos SHR obesos e SHR controles. Contudo, no 14º mês de vida os ratos obesos MSG apresentaram maior insulinemia e glicemia de jejum em relação aos controles (Iwase et al., 2000; Iwase et al., 1998). Estes dados evidenciaram que somente em uma idade mais avançada a obesidade secundária ao tratamento com MSG surtirá efeito na insulina e na glicose plasmática de ratos SHR, uma vez que ratos SHR independente da presença de obesidade já apresentam alteração no metabolismo de glicose (Cesaretti and Kohlmann Junior, 2006).

A presença de maior teor de hemoglobina glicada em ratos SHR com obesidade secundária ao MSG, em comparação aos seus pares magros no 6º mês de vida, sugere que o comprometimento do metabolismo de carboidratos é maior nos animais obesos (Iwase et al., 1998).

Em relação ao teste oral de tolerância à glicose, no presente estudo foram observados níveis significativamente maiores na glicemia de ratos obesos MSG nos tempos 60 ($p=0,003$) e 90 ($p=0,012$), em comparação aos animais do grupo SAL (Figura 6 A). Por outro lado, na avaliação da área sob a curva da glicemia calculada durante o teste o aumento de 13%

observado no grupo MSG não foi estatisticamente diferente do grupo SAL ($P>0,05$) (Figura 6 B).

Por outro lado, ao analisar o perfil da curva glicêmica observa-se que o grupo MSG apresentou valores de glicemia crescentes até o tempo 90, quando estes valores começaram a decair. Nos animais controle a glicemia aumentou do tempo 0 ao tempo 30, quando os valores começaram a diminuir. Todos estes dados indicam que o tratamento com MSG promoveu prejuízo na tolerância a uma sobrecarga de glicose. Outros autores também concluíram que ratos tratados com MSG são intolerantes à glicose (Grassioli et al., 2006; Scomparin et al., 2011).

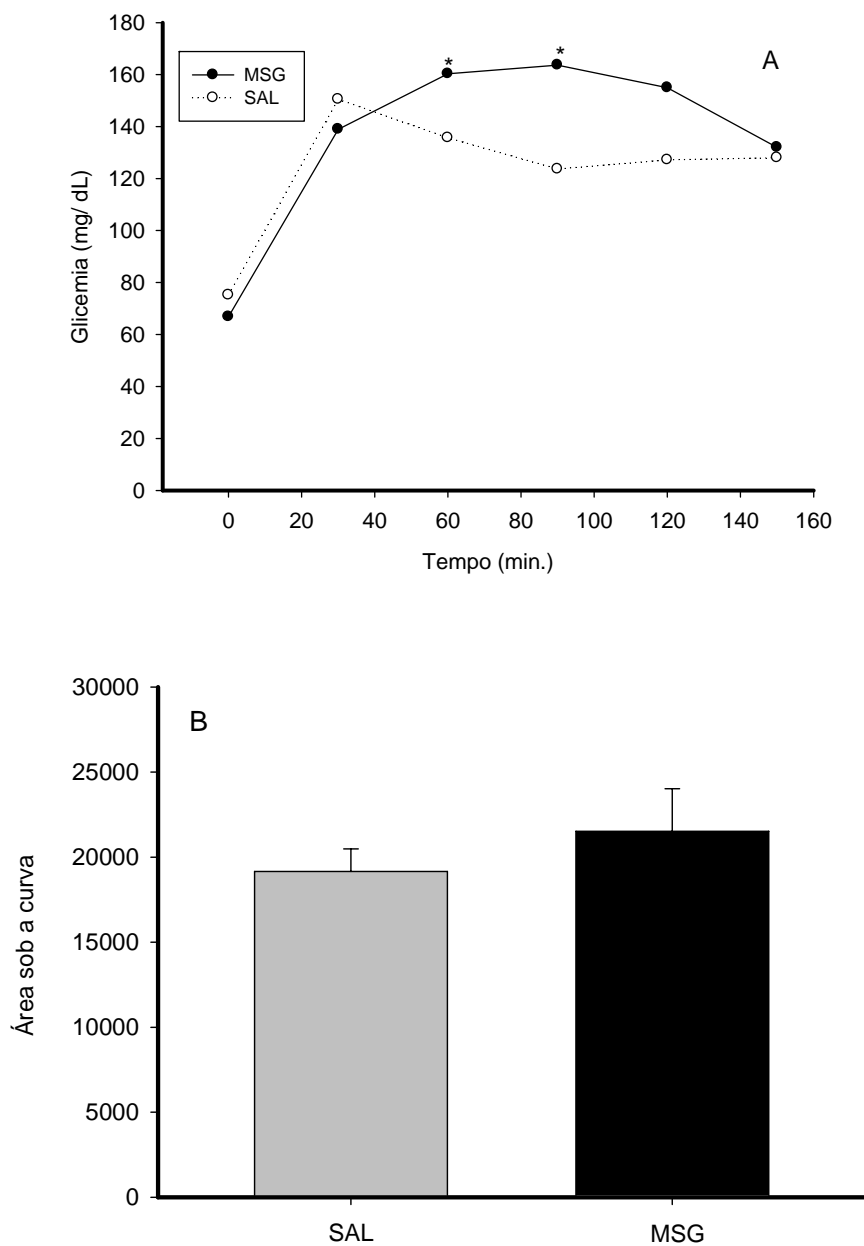


Figura 6. Tolerância à glicose dos animais avaliada na 20ª semana de vida. A; evolução da glicemia durante o teste, dados expressos em média. B; área sob curva de glicemia durante o

teste, dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL: ratos controles que receberam solução salina, n=6. MSG; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n=6. * Diferente de SAL ($p < 0,05$).

O agravamento da anormalidade no metabolismo da glicose presente nos ratos SHR após o tratamento com MSG pode ser justificado pela diminuição da captação de glicose devido falhas no receptor de insulina (Gouveia et al., 2000). Ratos Sprague-Dawley submetidos ao tratamento neonatal com MSG apresentaram elevadas concentrações de glicose sanguínea na 12^a semana de vida. Nestes animais, a capacidade de ligação dos receptores de insulina R1 e R2 nas membranas de células dos tecidos adiposo, hepático e muscular estava reduzida. Desta forma, a captação de glicose estimulada pela insulina nestes tecidos é prejudicada (Macho *et al.*, 2000).

Durante o teste de tolerância a insulina não foi observada diferença entre os valores de glicemia entre ratos obesos MSG e controle ($p > 0,05$). Apesar da ausência de diferença estatística, na análise do perfil da curva glicemia observa-se que os animais controle apresentaram queda constante da glicemia, enquanto que entre os animais obesos esta queda ocorre apenas até o tempo 60. Isto indica uma possível resistência da ação da insulina nos ratos obesos (Figura 7).

Em estudo da sensibilidade à insulina em camundongos *Swiss* foram observados valores de glicemia elevados nos animais tratados com MSG durante os 60 minutos de teste quando estes foram comparados com os camundongos controle (Andreazzi et al., 2009). No presente estudo os animais controles do grupo SAL não eram animais saudáveis, uma vez que a literatura mostra que animais SHR apresentam disfunção no metabolismo da glicose (Gouveia et al., 2000). Portanto, a ausência de diferença nos valores de glicemia durante o teste de tolerância à insulina entre os grupos MSG e SAL pode ser reflexo da presença de resistência à insulina em ambos os grupos.

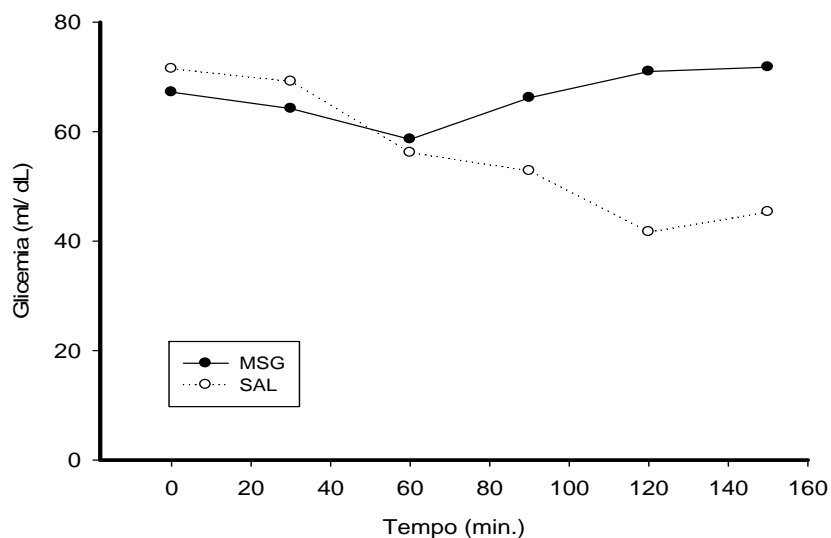


Figura 7. Sensibilidade à insulina dos animais avaliada na 20ª semana de vida. Evolução da glicemia durante o teste, dados expressos em média. SAL: ratos controles que receberam solução salina, n=6. MSG; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n=6.

5.1.7. Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso

Não foi observada diferença estatística ($P > 0,05$) entre os níveis de pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos SAL e MSG antes do período de treinamento (Figura 8).

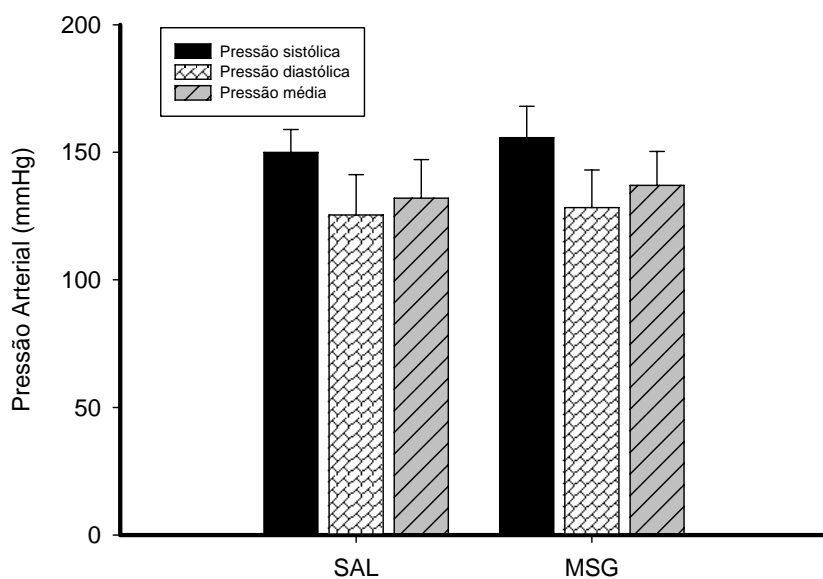


Figura 8. Pressão arterial sistólica, diastólica e média dos animais avaliada na 20ª semana de vida. Dados expressos em média \pm desvio padrão SAL: ratos controles que receberam solução salina, n=23. MSG; ratos submetidos ao tratamento com glutamato monossódico, n=23.

Todavia, era esperado que com o aumento do tecido adiposo visceral ocorresse aumento nos níveis pressóricos, uma vez que esse depósito energético é responsável pela secreção de várias adipocinas com funções pró-inflamatórias. Tem sido observado que a obesidade está relacionada com aumentos do índice HOMA, da proteína C reativa e da proteína carreadora de retinol 4 (RBP4), os quais estão associados com aumento da pressão arterial sistólica (Chiba *et al.*, 2010).

Entretanto, no presente estudo a obesidade gerada pela administração de MSG não afetou os níveis pressóricos dos animais. Este resultado também foi encontrado por outros. Ferreira e colaboradores, ao avaliar ratos SHR com 12 semanas de vida, não observaram influência da obesidade induzida pelo MSG na pressão arterial avaliada por método oscilométrico (Ferreira *et al.*, 2009).

Resultados semelhantes aos do presente estudo também foram observados em estudo com ratos *Wistar* obesos pelo tratamento com MSG, uma vez que a obesidade neuroendócrina não afetou a pressão arterial destes animais nas 12ª e 24ª semanas de vida (Voltera *et al.*, 2008). Contudo, neste mesmo estudo foi observado nos ratos obesos um aumento de 42% na pressão arterial média, avaliada diretamente através da introdução de um cateter na aorta abdominal. Esta maior pressão arterial média pode ser explicada pelo estado elevado de vasoconstrição, uma vez que foi observado aumento da resistência periférica total nos ratos MSG (Voltera *et al.*, 2008).

Estes resultados inesperados na influência da obesidade promovida pelo MSG na pressão arterial observados no presente e em outros estudos podem ser reflexos de um efeito dicotômico na atividade nervosa simpática. Por um lado, o aumento da gordura visceral cursa no quadro de resistência periférica à insulina que gera uma hiperinsulinemia que, juntamente com hiperleptinemia, resulta em elevação destes hormônios e aumento da atividade simpática, o que produz alterações hemodinâmicas sistêmicas como o aumento da resistência periférica (Macho *et al.*, 2000; Voltera *et al.*, 2008). Por outro lado, a literatura mostra que o tratamento com MSG promove uma redução da atividade simpática em ratos obesos (Scomparin *et al.*, 2009). Desta forma, a não alteração da pressão arterial nos animais obesos do presente estudo pode estar apoiada na ausência de acréscimo da atividade simpática, geralmente observada com o aumento da adiposidade visceral.

Estudos mostram que a obesidade promovida pela alteração do padrão alimentar também não altera a pressão arterial de ratos obesos. Por exemplo, tanto ratos SHR quanto *Wistar* de 8

semanas de vida não apresentaram alteração na pressão arterial sistólica avaliada pela pletismografia de cauda após o estabelecimento da obesidade causada por ingestão de dieta hiperlipídica (Knight *et al.*, 2008; Knight *et al.*, 2010). A obesidade secundária à hiperfagia em ratos obesos SHROB, animais espontaneamente hipertensos com presença de mutação no receptor de leptina, também não exerce influência na pressão arterial sistólica na 22ª semana de vida (Velliquette *et al.*, 2005).

Entretanto, estudos anteriores mostraram que o tratamento com MSG reduz a pressão arterial sistólica, avaliada através da cauda, em ratos SHR com 6 e 14 meses de vida (Iwase *et al.*, 2000; Iwase *et al.*, 1998). Esta redução na pressão arterial pode ser reflexo de um erro metodológico, uma vez que animais obesos MSG apresentam redução do comprimento da cauda (Ciric *et al.*, 2009; Mozes *et al.*, 2000). Uma redução de 25% no tamanho da cauda também foi observada no presente estudo (Tabela 4), o que motivou a utilização da pletismografia de cauda com pulso arterial captado por um transdutor digital, em detrimento ao equipamento manual.

Na avaliação da frequência cardíaca de repouso, observou-se um aumento de 16.6% neste parâmetro nos animais MSG ($P < 0,001$), em comparação aos ratos SAL (Tabela 5). Estes resultados também foram observados em outro estudo em ratos *Wistar* obesos MSG com 12 semanas de vida (Voltera *et al.*, 2008). Nossos achados podem ser indicação de prejuízo na função do miocárdio secundário a obesidade neuroendócrina, uma vez que a literatura relata redução da massa ventricular esquerda em animais obesos MSG (Voltera *et al.*, 2008).

5.2. Efeitos do treinamento em natação

5.2.1. Frequência cardíaca de repouso e desempenho físico

Os animais treinados dos grupos SAL.t e MSG.t apresentaram menor FCR ($p < 0,001$), quando comparados com os ratos dos grupos SAL.c e MSG.c, respectivamente. Contudo, o mesmo perfil de FCR elevada observado em ratos MSG na 20ª semana de vida (antes do treinamento, Tabela 5), foi também notado após o programa de natação, uma vez que após o protocolo de exercício os ratos obesos permaneceram com a FCR elevada em comparação com os animais SAL ($p = 0,004$) (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência cardíaca de repouso e desempenho físico

	SAL.c	SAL.t	MSG.c	MSG.t
FCR (bpm)	371 ± 13	300 ± 6 [#]	393 ± 10	342 ± 10 ^{*#}

Tempo de exaustão (min)	209,33 ± 59,26	575,88 ± 48,39 [#]	596,00 ± 59,26*	872,77 ± 48,39* [#]
% peso corporal	-	3,70 ± 0,16	-	5,00 ± 0,37*

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t: ratos obesos, exercitado, n=9. FCR: frequência cardíaca de repouso. Tempo de exaustão: tempo de permanência nadando durante teste esforço máximo. % peso corporal: valor máximo do peso de sobrecarga atingida durante o treinamento. *Diferente do respectivo controle SAL (p<0,05). [#] Diferente do respectivo controle não exercitado (p<0,05).

Em relação ao protocolo de treinamento, vale ressaltar a importância da determinação da sobrecarga utilizada no exercício de natação com ratos obesos ter sido realizada de forma individualizada através de teste de esforço máximo. Voltarelli e colaboradores (2003), mostraram que durante um teste de natação suportando carga fixa equivalente a aproximadamente 5% do peso corporal durante 20 minutos, ratas *Wistar* obesas MSG com 16 semanas de vida apresentaram menores valores de lactato sanguíneo durante todo o teste (avaliação a cada 5 minutos) e maiores taxas de glicogênio do músculo sóleo avaliada imediatamente após o exercício. Segundo estes autores, estes dados sugerem que na mesma carga de trabalho, ratas obesas MSG apresentam menor intensidade de esforço comparadas às ratas controles. A explicação para o fenômeno, pode ser apoiada na diferença da densidade corporal entre os animais. Ratas MSG apresentam menor densidade, quando comparadas com animais controle, o que pode facilitar a flutuação durante a natação implicando em redução na intensidade de esforço (Voltarelli et al., 2003).

No presente estudo, os ratos MSG.t atingiram cargas 26% mais elevadas (P = 0,003) que os animais SAL.t (Tabela 6). Possivelmente, a maior gordura visceral e subcutânea nos animais MSG.t tenha favorecido a flutuação destes na água durante o teste de esforço máximo favorecendo, assim, um maior tempo de permanência destes animais na água e, conseqüentemente, possibilitando um maior peso de sobrecarga final. Estudos que analisaram o efeito do exercício de natação em animais obesos pelo tratamento neonatal com MSG têm utilizado o peso corporal para estabelecer o valor da sobrecarga (Andreazzi et al., 2009; Braga et al., 2006; Ribeiro Braga et al., 2004; Scomparin et al., 2011; Scomparin et al., 2006). Desta forma, trabalhos que utilizam apenas peso corporal para estabelecimento da sobrecarga de treinamento de natação em ratos obesos podem estar subestimando o efeito do exercício sobre os parâmetros fisiológicos destes animais.

Neste âmbito, outros autores ainda determinaram a máxima fase estável de lactato em ratos *Wistar* magros e obesos pelo tratamento com MSG com sete semanas de vida (Araujo et al., 2009; Manchado et al., 2005). Foi observado que em ratos magros, a máxima fase estável de lactato ocorre na intensidade equivalente a 4,5% do peso corporal com concentração média de lactato de 6,37mM. Entretanto, em ratos obesos esta fase acontece na intensidade equivalente a 6% do peso corporal, com concentração média de lactato de 5,67mM (Araujo et al., 2009). Estes achados dão suporte à metodologia de treinamento empregada no presente estudo.

Esta menor habilidade de tolerar elevadas concentrações de lactato em ratos obesos MSG, observada na literatura, possivelmente é secundária à reduzida capacidade aeróbica nestes animais. Ratos obesos MSG apresentam deficiência de GH (Kaufhold et al., 2002) que está relacionada com redução na capacidade máxima para captar e utilizar oxigênio. Em indivíduos deficientes em GH é observada redução da massa de hemácias, do volume de sangue total, da massa ventricular esquerda e da fração de ejeção (Gibney et al., 2007; Mossberg et al., 2008)

Contudo, é importante destacar que a máxima fase estável de lactato é um importante indicador da capacidade aeróbia, sendo que a intensidade de exercício relativa a este indicador requer predominância do sistema energético aeróbio. Em exercícios realizados acima dessa intensidade, o metabolismo energético desloca-se para as vias anaeróbias (Manchado et al., 2005). Neste sentido, no presente estudo os ratos obesos e magros nadaram com cargas de 5% e 3,7% do peso corporal ($P = 0,003$) representando, respectivamente, 83% e 82% da capacidade aeróbica (Tabela 6).

A eficiência do protocolo de treinamento de natação utilizado no presente estudo foi comprovada pelos valores de frequência cardíaca de repouso e tempo de exaustão. Os resultados indicaram que os animais dos grupos SAL.t e MSG.t estavam treinados. A FCR tem sido utilizada como indicativo de condicionamento aeróbico, uma vez que indivíduos com boa condição aeróbica tendem a apresentar valores de FCR mais baixos (Almeida and Araújo, 2003; Rahnama et al., 2010).

A redução da frequência cardíaca de repouso após treinamento físico parece ser devido à melhoria do sistema cardiovascular (Rahnama et al., 2010). A FCR mais baixa pode ocorrer em função do aumento do retorno venoso e do volume sistólico. Com a melhora do retorno venoso é observado aumento do volume sistólico e, para manutenção do débito cardíaco em

repouso constante, ocorre redução da FC em resposta a volume sistólico aumentado (Almeida and Araújo, 2003; McArdle et al., 2003).

5.2.2. Peso corporal

No decorrer das oito semanas do treinamento, foi observado aumento linear do peso corporal em todos os grupos ($R^2 > 0,85$). Contudo, o treinamento não foi eficaz em alterar este parâmetro nos animais, uma vez que não foi observada diferença no peso corporal entre grupos MSG.t e MSG.c e entre os grupos SAL.t e SAL.c ($P > 0,05$). Por outro lado, a diferença no peso corporal entre os grupos tratados com MSG e grupos SAL manteve-se até o final do programa de natação ($P < 0,001$, figura 9).

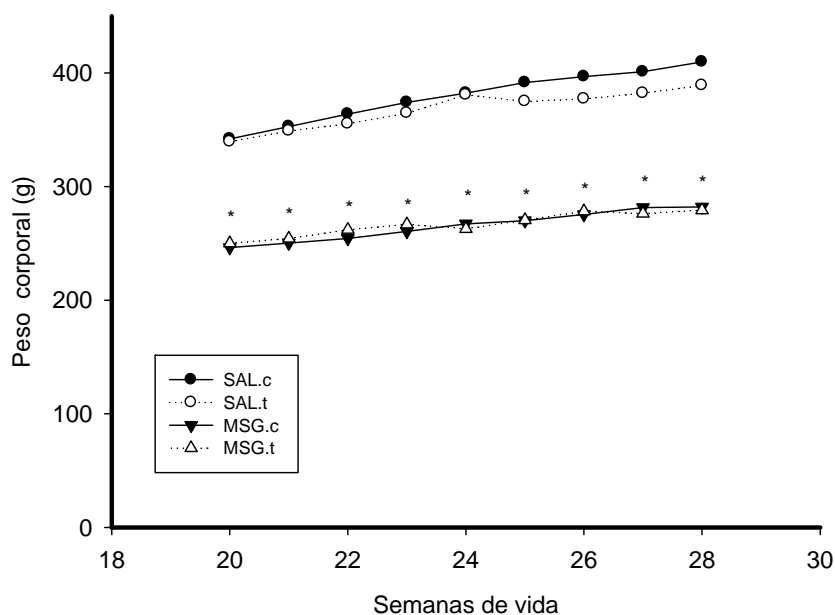


Figura 9. Evolução do peso durante o programa de treinamento. Dados expressos em média. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9; MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos exercitado, n=9. * Diferente do respectivo controle SAL ($p < 0,05$)

Outro estudo relatou redução do peso corporal em ratos submetidos ao tratamento neonatal com MSG em resposta a treinamento em natação (12 semanas, 5x/semana, 45 minutos/dia, carga de 5% do peso corporal) (Braga et al., 2006; Ribeiro Braga et al., 2004). Contudo, nestes estudos, diferentemente do presente estudo, o programa de exercício foi

iniciado após os desmame. Isto evidencia que é importante o início precoce da prática de atividade física para uma melhor contenção do ganho de peso na obesidade neuroendócrina.

No presente estudo, o programa de exercício não foi eficiente em promover redução do peso corporal dos ratos MSG.t, apesar da diminuição da gordura visceral nestes animais, comparados com ratos MSG.c (Figura 10). Este paradoxo pode ser explicado pelo aumento do percentual de proteína da carcaça nos animais MSG.t após o treinamento, que possivelmente compensou o peso da gordura visceral perdida (Tabela 8).

Por outro lado, no presente estudo, a ausência de alteração no peso corporal de ratos SAL.t pode ser explicada pela ineficiência do treinamento de natação em promover perda de gordura subcutânea e visceral, quando estes animais são comparados com o grupo SAL.c (Tabela 8 e Figura 10, respectivamente).

5.2.3. Comportamento alimentar

Durante o período de treinamento, foi observada redução no consumo alimentar por animal nos grupos MSG, quando comparados com seus respectivos controles dos grupos SAL ($p < 0,001$). Isto reflete o efeito hipofágico do tratamento com MSG.

Tabela 7. Consumo alimentar e coeficiente de eficiência alimentar durante o período de treinamento.

	SAL.c	SAL.t	MSG.c	MSG.t
Ingestão/ animal (g)	1300,12 ± 9,04	1276,89 ± 15,88	1004,03 ± 17,31*	949,74 ± 30,07*

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. Ingestão/ animal: ingestão alimentar por animal. *Diferente do respectivo controle SAL ($p < 0,05$). # Diferente do respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

Por outro lado, o treinamento em natação não afetou a ingestão alimentar em ambos os grupos treinados ($p > 0,05$). Outro estudo em camundongos *Swiss* MSG com 21 dias de vida demonstrou que um programa de natação de 10 semanas (3x/semana, 15 minutos/dia, carga de 2,5% do peso corporal) também não alterou a ingestão alimentar (Scomparin et al., 2009).

Em relação à hipofagia presente nos animais MSG, era esperado que o treinamento não exercesse influência na ingestão alimentar de animais MSG.t, uma vez que a hipofagia dos animais MSG era secundária a alterações neurais.

5.2.4. Adiposidade e composição da carcaça

O tratamento com MSG causou aumento ($p < 0,001$) da gordura epididimal e retroperitoneal relativa ao peso corporal em animais MSG.c, quando confrontados com o grupo SAL.c (Figura 10). O treinamento em natação não alterou a gordura visceral (gordura epididimal e retroperitoneal) nos animais SAL (SAL.c vs SAL.t, $P > 0,05$). Entretanto, a natação reduziu estas gorduras no grupo MSG.t comparado com o MSG.c ($p < 0,05$). Porém, houve diferença entre gordura epididimal e retroperitoneal relativa nos animais do grupo MSG.t confrontado com o grupo SAL.t. ($P > 0,001$) (Figura 10).

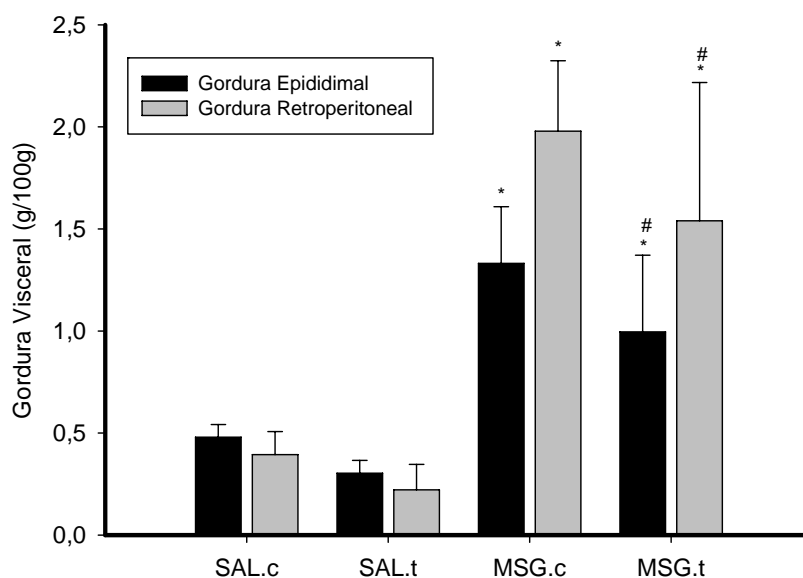


Figura 10. Tecido adiposo epididimal e retroperitoneal relativo, avaliado após programa de treinamento. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, $n=8$. SAL.t: ratos controles, exercitados, $n=9$. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, $n=8$. MSG.t; ratos obesos, exercitado, $n=9$. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

Para inibir ou restaurar o quadro de obesidade hipotalâmica experimental secundária ao tratamento neonatal com MSG um protocolo de exercícios iniciado precocemente, logo após o desmame, é de suma importância (Scomparin et al., 2009). Tem-se observado que programa de treinamento realizado em ratos adultos não reverte o quadro de obesidade, mas apenas ameniza o grau de adiposidade (Scomparin et al., 2011), como observado no presente estudo.

Em camundongos obesos adultos de 7 semanas de vida, o treinamento de natação (3x/semana, 15 minutos/dia, 2,5% peso corporal) durante 4 semanas não reduziu a gordura visceral (Scomparin et al., 2006). Por outro lado, este mesmo protocolo de treinamento foi eficiente em reduzir a gordura epididimal de camundongos jovens, quando estes eram submetidos ao treinamento logo após o desmame (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2006).

Em outro estudo foi evidenciado que o treinamento de natação com carga de 5% do peso corporal (12 semanas, 5x/semana, 45 minutos/dia), iniciado precocemente, também promove redução da gordura visceral em ratos obesos MSG (Braga et al., 2006; Ribeiro Braga et al., 2004). Juntamente com os dados do presente estudo, estes achados evidenciam que quanto mais cedo for iniciado o treinamento e quanto maior for sua intensidade e volume, considerando a capacidade física do indivíduo, maior será o benefício de mobilização e oxidação da gordura visceral na obesidade hipotalâmica.

Alguns mecanismos atuantes nesta redução da gordura visceral em resposta ao exercício em modelos de obesidade hipotalâmica têm sido sugeridos. A ativação do eixo simpático é um dos mecanismos propostos, pois foi observado que animais obesos MSG com 21 dias de vida submetidos a programa de natação de 10 semanas (3x/semana, 15 minutos/dia, carga 2,5% do peso corporal), apresentaram aumento de 500% na atividade nervosa simpática e redução de 53% da atividade elétrica parassimpática (Scomparin et al., 2009). Estes animais treinados também apresentaram maior conteúdo de catecolaminas nas glândulas adrenais que, quando necessário, podem liberar mais epinefrina e norepinefrina e mobilizar com mais eficiência o tecido adiposo em comparação com animais obesos MSG destreinados (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2009; Scomparin et al., 2006).

Outro mecanismo proposto é que o aumento do GH induzido pelo exercício, que promove a disponibilidade do tecido adiposo com fonte de energia através da lipólise, gerando aumento de ácidos graxos livres utilizados como substratos durante o exercício (Gibney et al., 2007).

Em relação à composição da carcaça dos animais na 28ª semana de vida, foi observado que o tratamento com MSG promoveu aumento de 107% no teor de gordura e diminuição de 32% no conteúdo de proteína da carcaça dos animais do grupo MSG.c, em comparação com o grupo SAL.c. ($p < 0,001$, Tabela 8).

O programa de natação alterou apenas o percentual de proteína da carcaça dos animais tratados com MSG. Foi observado aumento deste parâmetro no grupo MSG.t, comparado com o MSG.c ($P = 0,0389$ interação). Apesar do aumento do percentual de proteína na

carcaça dos animais do grupo MSG.t, estes continuaram a apresentar menor percentual protéico que os SAL.t ($P < 0,001$). Por outro lado, nos grupos salina o treinamento apenas aumentou o teor de água no grupo SAL.t, em comparação com SAL.c ($P = 0,042$). O teor de cinzas não foi alterado pelo tratamento com MSG e nem pelo treinamento de natação (Tabela 8).

No presente estudo, o treinamento em natação não foi eficiente em promover a perda de gordura subcutânea nos animais obesos. Outros pesquisadores utilizaram protocolo de treinamento em natação similar ao adotado na presente pesquisa (12 semanas, 5x/semana, 45 minutos/dia, carga de 5% do peso corporal) em ratos *Wistar* submetidos ao tratamento neonatal com MSG e observaram que o exercício promoveu redução do teor de gordura da carcaça eviscerada (Braga et al., 2006; Ribeiro Braga et al., 2004). Entretanto, nestes estudos o programa de exercício foi iniciado logo após o desmame fazendo com que nestes animais o desenvolvimento do tecido adiposo subcutâneo fosse desacelerado. Os resultados do presente estudo indicam que o treinamento realizado após o estabelecimento da obesidade hipotalâmica não foi mais eficiente em promover redução da gordura subcutânea.

Tabela 8. Composição das carcaças dos animais após programa de treinamento.

	Água (%)	Gordura (%)	Proteína (%)	Cinzas (%)	CHO(%)
SAL.c	58,55 ± 2,91	11,09 ± 2,89	23,91 ± 1,12	4,75 ± 0,23	1,68 ± 0,52
SAL.t	66,50 ± 0,86#	4,95 ± 0,51	22,78 ± 0,51	4,45 ± 0,04	1,31 ± 0,18
MSG.c	54,84 ± 2,88	23,03 ± 3,11*	16,28 ± 0,85*	4,84 ± 0,17	0,99 ± 0,49
MSG.t	52,03 ± 2,67*	23,38 ± 3,30*	18,77 ± 0,65*#	4,85 ± 0,19	0,95 ± 0,91

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9 MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

Os resultados do presente estudo mostraram que o treinamento em natação foi eficiente em promover redução de gordura somente no tecido adiposo visceral, não surtindo efeito no tecido adiposo subcutâneo. Estes achados podem ser justificados pelo fato da gordura visceral ser mais responsiva a estímulos lipolíticos. Este depósito energético parece ser o mais facilmente mobilizado devido a sobrecarga do exercício (Hayes *et al.*, 2010).

Apesar da destruição das células produtoras de GHRH no hipotálamo e conseqüente redução de GH em ratos obesos após aplicação de MSG (Kaufhold et al., 2002; Macia et al., 2010), no presente estudo parece que o exercício foi um fator estimulador da secreção do GH independentemente das concentrações de GHRH, uma vez que os animais MSG.t apresentaram maior percentual de proteína na carcaça que os do grupo MSG.c. Estes dados sugerem que em modelos de deficiência em GHRH o exercício estimula a secreção do GH por outros vias além da via GHRH.

Outra explicação para o aumento do percentual de proteína na carcaça nos animais obesos do presente estudo é o potencial do exercício físico em estimular a produção local de IGF-1 independentemente dos níveis circulantes de GH. Pesquisadores observaram que ratos *Wistar* diabéticos e deficientes de GH, com dez semanas de vida, quando submetidos a um programa de natação (6 semanas, 5x/semana, 60 minutos/dia, carga 2,5% do peso corporal) apresentavam elevação da produção de IGF-1, de forma independente da concentração plasmática de GH. Acredita-se que o treinamento estimula de forma direta a produção local de IGF-1 no músculo esquelético (Gomes et al., 2003).

Em indivíduos deficientes em GH também foi observado aumento nas concentrações séricas de IGF-1 e IGF-2 durante exercício em cicloergômetro (30 minutos, 60% VO₂ máximo), independentemente da resposta do GH (Bang et al., 1990).

Contudo, cabe ressaltar na obesidade hipotalâmica a importância da manutenção de um programa de exercícios ao longo da vida, uma vez que os benefícios de redução da adiposidade e melhora do condicionamento físico aeróbico em resposta ao treinamento físico são perdidos com destreinamento (Ribeiro Braga et al., 2004).

5.2.5. Histomorfometria do tecido adiposo visceral

Na avaliação da área dos adipócitos do tecido adiposo epididimal na 28ª semana de vida foi observado que apenas o tratamento com MSG alterou este parâmetro nos animais, uma vez que as células adiposas dos grupos MSG apresentaram maior área que os dos grupos SAL ($p < 0,001$). Por sua vez, o treinamento em natação não modificou esta variável nos animais treinados ($P > 0,05$) (Figuras 11 e 12).

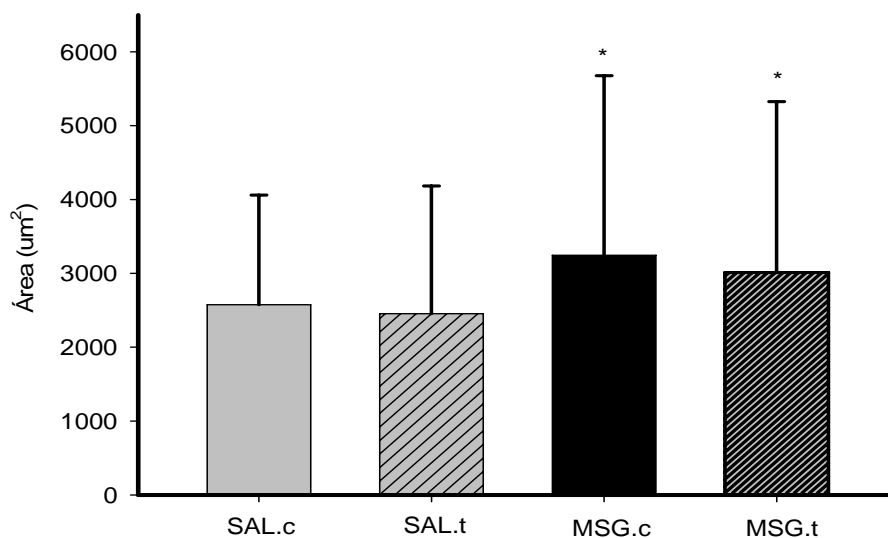


Figura 11. Área do adipócito do tecido adiposo epididimal, avaliada após programa de treinamento. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=5. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=5. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=5. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=5. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

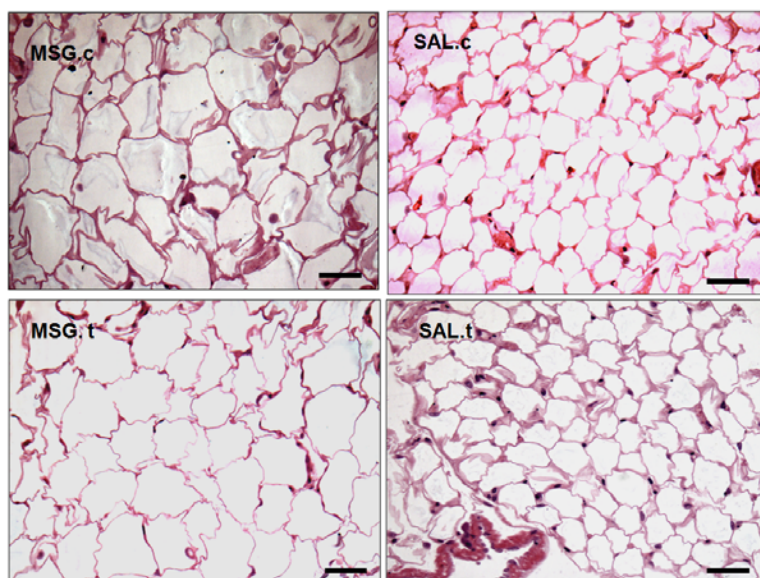


Figura 12. Fotomicrografias dos adipócitos do tecido adiposo epididimal dos animais dos grupos experimentais. Tecido corado com hematoxilina e eosina, observados com microscópio de luz. Tamanho= 40 μ m, bara= 40 μ m, aumento 10x. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=5. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=5. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=5. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=5.

Entre os animais do grupo SAL.t era esperado que o treinamento não modificasse a área dos adipócitos epididimais, uma vez que nestes animais a gordura visceral não foi alterada pelo programa de natação. Contudo, o treinamento foi eficiente em diminuir a gordura retroperitoneal e epididimal nos animais MSG.t. Esperava-se uma diminuição significativa da área dos adipócitos viscerais nos animais obesos treinados. Estes resultados contraditórios podem estar apoiados em uma possível hiperplasia nos adipócitos viscerais de animais MSG.c na 28ª semana de vida, que provavelmente foi inibida pelo treinamento nos animais MSG.t.

Resultados similares foram observados em outro estudo com ratos *Wistar* MSG de três semanas de vida que foram submetidos ao treinamento de natação (5x/semana, 45 minutos/dia, sobrecarga de 5% do peso corporal) por 12 semanas. Foi observada redução do tamanho dos adipócitos epididimais pelo programa de exercício. Contudo, diferentemente do presente estudo, não foi observada diminuição na gordura epididimal nos ratos MSG treinados comparados com os não-treinados (Ribeiro Braga et al., 2004).

Através da histomorfometria do tecido adiposo visceral observou-se que a redução do conteúdo da gordura epididimal pelo treinamento era acompanhada pela redução do diâmetro dos adipócitos epididimais (Marques et al., 2010). Nesta pesquisa, camundongos C57BL/6 que desenvolvem sinais e sintomas comparáveis com a SM em humanos, quando alimentados cronicamente com dieta hiperlipídica, foram submetidos ao um programa de corrida (8 semanas, 5x/semana, 1 hora/dia, 1 km/hora) após 8 semanas de tratamento dietético hiperlipídico. Nestes animais foram observadas reduções na razão gordura epididimal/ comprimento da tíbia e no diâmetro dos adipócitos epididimais.

Os estudos de Ribeiro Braga e colaboradores (2004) e Marques e colaboradores (2010) evidenciaram, em ratos *Wistar* MSG de três semanas de vida e em camundongos C57BL/6 obesos, uma relação entre a diminuição da gordura visceral com a redução do tamanho do adipócito visceral após programa de exercício. Esta relação não foi observada no presente trabalho em ratos SHR tratados com MSG e submetidos na 20ª semana de vida ao treinamento de natação. Estas divergências fortalecem a hipótese de que no presente estudo o treinamento em natação não diminuiu o volume do adipócito, mas, possivelmente, impediu a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos.

Outro fator que vale ser ressaltado é a associação entre o tamanho dos adipócitos viscerais e desordens metabólicas. Acredita-se que quanto maior a média do tamanho dos adipócitos do tecido visceral maior a ocorrência de resistência à insulina, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol e esteatose hepática (O'Connell et al., 2010). A ausência de efeito do treinamento de

natação sobre área dos adipócitos viscerais dos animais obesos observada no presente estudo pode ser uma das explicações para os reduzidos benefícios do treinamento na tolerância e sensibilidade à insulina observadas nestes animais (figuras 13.A, 13.B e 14).

5.2.6. Índice Lee e crescimento linear

Conforme apresentado na tabela 9, o tratamento com MSG promoveu aumento ($p=0,017$) do índice Lee na 28ª semana de vida nos animais do grupo MSG.c, comparado com o grupo SAL.c. O treinamento de natação, por sua vez, foi eficiente em reduzir em 5,3% este índice no grupo MSG.t, comparado com o MSG.c ($p<0,001$). Porém, não houve diferença entre os grupos MSG.t e SAL.t neste parâmetro ($P>0,05$). Ao comparar os grupos SAL.c e SAL.t, observa-se que o treinamento não alterou o índice Lee ($P>0,05$).

Reduções de aproximadamente 11% no índice Lee têm sido observadas em camundongos obesos MSG, quando estes são submetidos ao treinamento de natação (10 semanas, 5x/semana, 15 minutos/dia, carga 2,5% peso corporal) (Scomparin et al., 2009) logo após o desmame, o que evidencia um melhor benefício do início precoce do treinamento na obesidade hipotalâmica.

Tabela 9. Índice Lee e dimensões corporais dos animais após programa de treinamento.

	Comprimento do corpo (cm)	Comprimento da cauda (cm)	Índice Lee
SAL.c	24,63 ± 0,26	18,08 ± 0,42	0,308 ± 0,003
SAL.t	24,16 ± 0,26	18,42 ± 0,42	0,303 ± 0,002
MSG.c	20,30 ± 0,28*	12,65 ± 0,45*	0,321 ± 0,003*
MSG.t	21,40 ± 0,26*#	13,92 ± 0,42*	0,304 ± 0,002#

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. Índice Lee; raiz cúbica do peso corporal (g) x 10/ comprimento nasoanal (cm). Corpo; comprimento nasoanal. Cauda; comprimento da base a ponta da cauda. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p<0,05$).

Ressalta-se, com base nos dados do presente estudo, que o índice Lee não é um bom parâmetro para avaliação da adiposidade em modelo experimental de obesidade induzido pelo MSG, uma vez que não foi observada diferença deste índice entre animais MSG.t e SAL.t. De fato, o treinamento não foi capaz de reparar o processo de obesidade em ratos MSG.

No presente estudo, o treinamento não modificou o comprimento da cauda dos ratos obesos ($p>0,05$), mas aumentou o comprimento do corpo nestes animais ($p<0,01$). Outros estudos também observaram que um protocolo de treinamento iniciado após o desmame (12 semanas,

5x/semana, 45 minutos/dia, carga de 5% do peso corporal) foi eficaz em aumentar o comprimento corporal de ratos obesos tratados MSG (Ribeiro Braga et al., 2004).

Diante destes resultados, especula-se que o exercício físico induz o aumento dos níveis de hormônio do crescimento (Ribeiro Braga et al., 2004), promovendo o crescimento corporal em estatura nos animais treinados.

5.2.7. Insulinemia de jejum, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina

O tratamento com MSG não alterou a insulinemia de jejum na 28^a semana de vida, uma vez que não foi observada diferença entre animais obesos e magros ($P>0,05$) (Tabela 10). Esta igualdade pode estar apoiada no fato de ratos SHR serem naturalmente resistentes à insulina (Cesaretti and Kohlmann Junior, 2006; Gouveia et al., 2000). Desta forma, os níveis de insulina estavam elevados tanto em ratos MSG, quanto em ratos do grupo SAL.

Tabela 10. Insulinemia de jejum dos animais após programa de treinamento

	SAL.c	SAL.t	MSG.c	MSG.t
Insulinemia de jejum ng/mL	1,048 ± 0,281	1,413 ± 0,281	1,484 ± 0,222	1,369 ± 0,209

Dados expressos em média ± desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9 MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t: ratos obesos, exercitado, n=9.

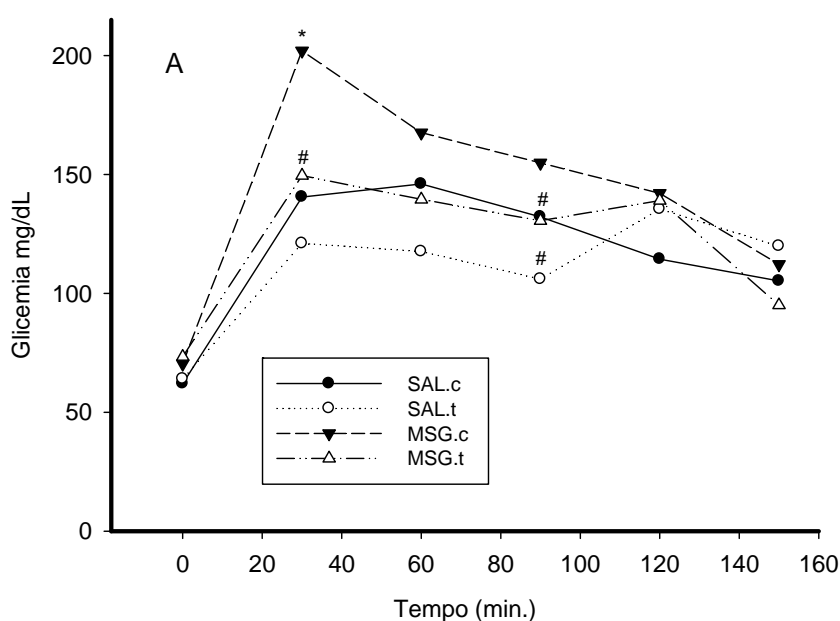
O treinamento não alterou os valores de insulina plasmática de jejum em ambos os grupos treinados (Tabela 10). Resultados diferentes foram observados em outros estudos, quando submeteram camundongo *Swiss* obesos MSG de 21 dias de vida ao treinamento em natação (8 ou 10 semanas, 3x /semana, 15 minutos/ dia, sobrecarga 2,5% do peso corporal). Nestes animais obesos, hiperinsulinêmicos e hiperglicêmicos foi observada redução da adiposidade, insulina e glicemia plasmática de jejum após o programa de exercícios (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2009; Scomparin et al., 2011). Contudo, esta divergência entre resultados apontados na literatura e os dados do presente estudo em relação à insulina plasmática e treinamento pode ser explicada pelo início tardio do nosso protocolo de exercício. No presente estudo, os animais iniciaram as sessões de treinamento com 140

dias de vida (20 semanas), tempo suficiente para desenvolvimento e estabelecimento de diversas disfunções orgânicas, que não puderam ser revertidas com o treinamento físico.

Tem sido mostrado que o treinamento físico preserva a habilidade das células pancreáticas de responder a modificações na concentração de glicose sanguínea, desta forma o exercício não só reverte o quadro hiperinsulinemia como também previne o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (Andreazzi et al., 2009).

Um dos mecanismos propostos para o efeito do treinamento físico na insulina plasmática é a restauração da atividade simpática e dos reduzidos conteúdos de catecolaminas na medula adrenal de animais obesos, o que estabelecem maior liberação de epinefrina e noropinefrina (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2009). Conseqüentemente, as células β pancreáticas de roedores obesos MSG passam a ter uma maior ação inibidora da secreção de insulina pelos estímulos simpáticos reduzindo, assim, a hiperinsulinemia.

Em relação ao teste de tolerância a glicose, na 28ª semana de vida foi observado um aumento de 44% da glicemia no grupo MSG.c no tempo 30 minutos, em comparação ao grupo SAL.c ($p=0,001$) (Figura 13.A). O tratamento com MSG também promoveu um aumento de aproximadamente 23% na área sob a curva durante o teste nos animais do grupo MSG.c, comparados com SAL.c ($p=0,001$) (Figura 13.B). Aumentos da área sob a curva durante o teste de têm sido observados quando camundongos *Swiss* sem alteração no metabolismo de carboidratos são tratados com MSG (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2011).



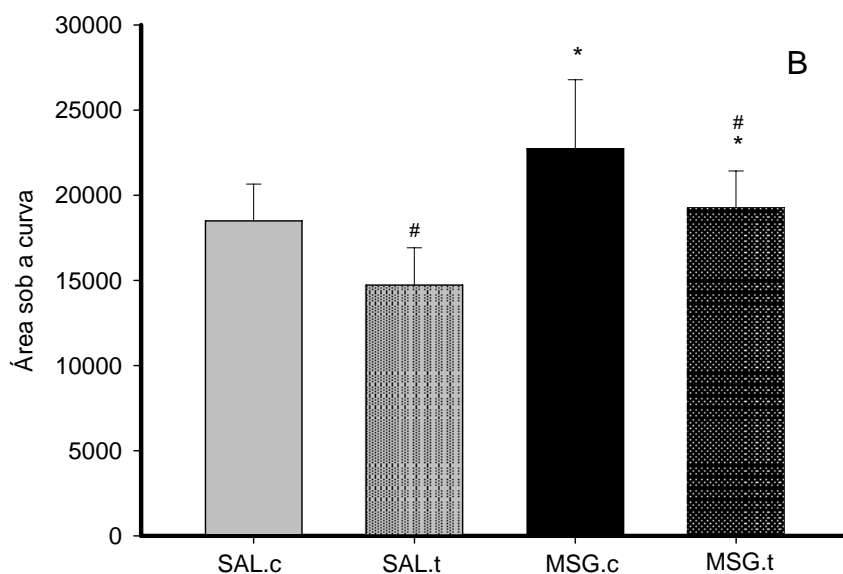


Figura 13. Tolerância a glicose avaliada após programa de treinamento. A; evolução da glicemia durante o teste, dados expressos em média. B; área sob curva de glicemia durante o teste, dados expressos em média \pm desvio padrão. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9 MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

Por outro lado, o treinamento em natação foi eficiente em reduzir os valores de glicemia no grupo MSG.t nos tempos 30 e 90 minutos, comparados aos do grupo MSG.c, e no grupo SAL.t no tempo 90 minutos, comparados com os do grupo SAL.c ($p=0,006$) (Figura 13.A). Houve redução da área sob a curva no grupo SAL.t (20%) e no MSG.t (18%), quando comparados, respectivamente, com os grupos SAL.c e MSG.c ($p=0,006$) (Figura 13.B).

Há evidências na literatura que protocolo de treinamento físico menos intenso que o utilizado no presente estudo, porém iniciado precocemente, gera maiores efeitos na diminuição na área sob a curva durante o TTG em roedores obesos MSG (Scomparin et al., 2011). Porém, o treinamento de natação (8 semanas, 3x /semana, 15 minutos/ dia, sobrecarga 2,5% do peso corporal) não foi capaz de reduzir a área sob a curva durante teste de tolerância a glicose em animais magros não resistentes à insulina (Andreazzi et al., 2009; Scomparin et al., 2011). Isto sugere que no presente estudo os animais dos grupos salina apresentavam disfunções no metabolismo de glicose, de forma independente do tratamento com MSG.

Sobre os mecanismos envolvidos no efeito do treinamento na melhora da tolerância à glicose em roedores obesos MSG, especula-se que o aumento da sensibilidade do receptor de insulina e da concentração da proteína GLUT4 nas membranas celulares estão envolvidos

(Scomparin et al., 2011). No modelo experimental de obesidade induzida pelo MSG é observada redução de GLUT4 nas membranas de células do tecido adiposo, muscular e cardíaco (de Carvalho Papa et al., 2002).

Estas especulações em torno do aumento de GLUT4 e do receptor de insulina em função do exercício são plausíveis, pois foi observado em ratos obesos MSG submetidos a um programa de natação na 14ª semana vida (10 semanas, 5x/semana, 1hora/dia, carga 5% do peso corporal) aumento da captação de glicose estimulada pela insulina em células incubadas do músculo sóleo e do tecido adiposo (de Mello et al., 2001). Desta forma, os aumentos da quantidade de GLUT4 e de receptor de insulina nas células do tecido adiposo e muscular podem ter promovido aumento da captação de glicose nestes tecidos e reduzido a glicemia após uma sobrecarga de glicose, resultando na melhora da tolerância a glicose.

O protocolo de treinamento de natação citado acima é similar ao programa de natação utilizado na presente pesquisa (de Mello et al., 2001), visto que os animais do grupo MSG.t nadaram com uma sobrecarga referente a 5% do peso corporal, atingida de acordo com o desempenho no teste de esforço. Desta forma, podemos extrapolar que na presente pesquisa, o treinamento de natação promoveu aumento da captação de glicose pelos tecidos periféricos nos ratos obesos, culminando na melhora da tolerância à glicose observada nestes animais.

No teste de sensibilidade à insulina, não foi observado efeito significativo do treinamento na glicemia após a sobrecarga de insulina exógena, exceto do grupo MSG.t no tempo 150 minutos que foi menor que seu controle sedentário ($p = 0.007$) (Figura 14). Diferentes resultados têm sido observados em camundongos *Swiss* após treinamento de natação (Andreazzi et al., 2009). Nestes animais, apesar de um protocolo de treinamento físico menos intenso, foi observada redução significativa glicemia durante todos os quatro tempos avaliados no decorrer dos 60 minutos de teste. Esta divergência de resultados também se apóia na diferença de espécies estudadas.

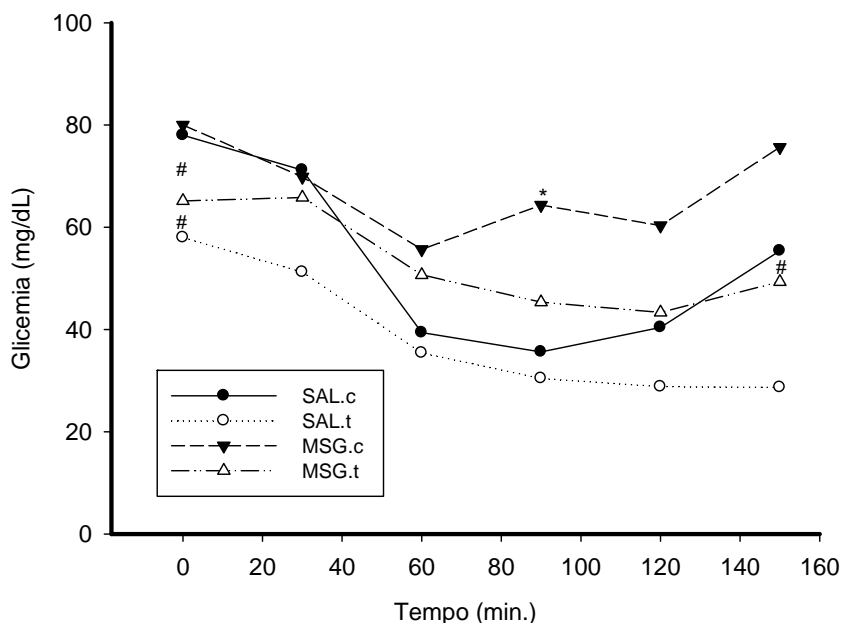


Figura 14. Sensibilidade a insulina avaliada após programa de treinamento. A; evolução da glicemia durante o teste, dados expressos em média. B; taxa de remoção da glicose sérica, dados expressos em média \pm desvio padrão. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9. MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

5.2.8. Pressão arterial

Conforme observado nos animais obesos *baseline*, o tratamento com MSG não alterou os níveis pressóricos destes animais na 28ª semana de vida ($P > 0,05$) (Figura 15). Este resultado pode ser justificado pela ausência de aumento da adiposidade visceral e subcutânea nos animais obesos do 5º para o 7º mês de vida. Por outro lado, o treinamento em natação promoveu redução das pressões sistólica, diastólica e média ($p < 0,001$) nos animais dos grupos MSG.t e SAL.t, quando comparados com os MSG.c e SAL.c, respectivamente. (Figura 15).

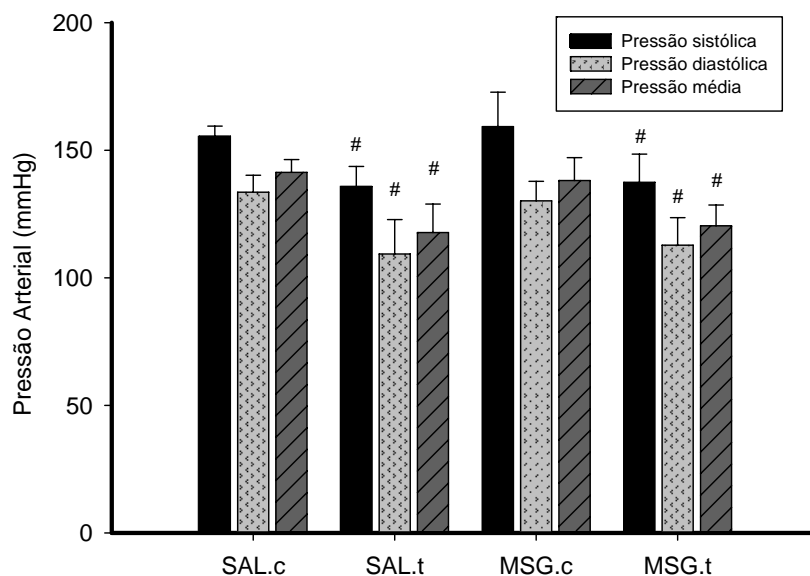


Figura 15. Pressão arterial sistólica, diastólica e média avaliada após programa de treinamento. Dados expressos em média \pm desvio padrão. SAL.c: ratos controles não exercitados, n=8. SAL.t: ratos controles, exercitados, n=9 MSG.c; ratos obesos, não exercitado, n=8. MSG.t; ratos obesos, exercitado, n=9. *Diferença estatística comparado com o respectivo controle SAL. # Diferença estatística comparado com o respectivo controle não exercitado ($p < 0,05$).

Vários estudos também têm encontrado efeito benéfico do exercício na redução dos níveis pressóricos de animais SHR avaliado por método indireto através da cauda (Agarwal et al., 2009; Gunduz et al., 2011; Iemitsu et al., 2003), outros trabalhos não encontraram esta relação (Filho et al., 2008; Garcarena et al., 2009). Contudo, o efeito do treinamento na pressão arterial de ratos SHR com obesidade hipotalâmica não foi previamente investigado.

Em animais SHR magros, vários mecanismos têm sido apontados como responsáveis pela redução dos níveis pressóricos após realização de programas de exercícios. Um aumento da vasodilatação promovido pela elevação do fator hiperpolarizante derivado do endotélio, foi observado em ratos SHR submetidos na 12ª semana de vida ao treinamento em natação (8 semanas, 5x/semana, 1 hora/dia) (Filho et al., 2008; Gunduz et al., 2011).

Em outro modelo experimental de SM, ratos Sprague-Dawley obesos devido à ingestão de dieta hiperlipídica, com 12 semanas de vida, foram submetidos ao treinamento de corrida em esteira por 12 semanas. Após o programa de exercício foi observada redução da pressão arterial, sendo que a ativação da via da eNOS é um mecanismo proposto para explicar o efeito hipotensivo do exercício (Touati et al., 2011).

Em outro estudo, ratos *Wistar* alimentados com dieta hiperlipídica foram submetidos ao treinamento de corrida durante 12 semanas (5x/semana, 1 hora/dia, 70-80% do VO₂ máximo) e os resultados mostraram melhora da função endotelial através do aumento da biodisponibilidade de NO para a musculatura lisa, principalmente devido à ação da enzima antioxidante presentes no tecido vascular, a superóxido dismutase (SOD-1) (de Moraes et al., 2008).

Em animais hipertensos não obesos há evidências de que o treinamento físico aumenta a sensibilidade dos barorreceptores aórticos (Brum et al., 2000; Horta et al., 2005) e promove redução da pressão arterial. Contudo, pelos achados na literatura, parece que os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre a pressão arterial de ratos obesos estão apoiados na diminuição da inflamação e estresse oxidativo (de Moraes et al., 2008; Touati et al., 2011).

6. CONCLUSÕES

O treinamento em natação promoveu em modelo experimental de síndrome metabólica:

- Aumento na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, sem modificação da insulinemia de jejum.
- Redução da pressão arterial.
- Diminuição da adiposidade visceral, sem alteração a área dos adipócitos viscerais.
- Aumentou o percentual de proteína da carcaça eviscerada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, D. *et al.* Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v.54, n.6, Dec, p.1393-400. 2009.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. *et al.* Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.2, Feb, p.714-21. 2010.

AHREN, B. *et al.* Neuropeptides and the regulation of islet function. **Diabetes** v.55, n.2, p.S98–S107. 2006.

ALBERTI, K. G. *et al.* The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v.366, n.9491, Sep 24-30, p.1059-62. 2005.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v.15, n.7, Jul, p.539-53. 1998.

ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, C. G. A. [Effects of aerobic training on heart rate]. **Rev Bras Med Esporte** v.9, n.2, p.104-112. 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.33, n. 1, 2010

ANDERSON, P. M.; BUTCHER, K. E. Childhood obesity: trends and potential causes. **Future Child**, v.16, n.1, Spring, p.19-45. 2006.

ANDREAZZI, A. E. *et al.* Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol**, v.201, n.3, Jun, p.351-9. 2009.

ANTON, S. D., *et al.* Effects of a weight loss plus exercise program on physical function in overweight, older women: a randomized controlled trial. **Clin Interv Aging**, v.6, p.141-9. 2011.

ARAUJO, G. G. *et al.* maximal Lactate steady state in obese rats of Both genders. **Rev Bras Med Esporte**, v.15, n.1. 2009.

BANG, P. *et al.* Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. **Eur J Clin Invest**, v.20, n.3, Jun, p.285-92. 1990.

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J Endocrinol**, v.40, n.4, Apr, p.527-8. 1968.

BILSKI, J. *et al.* Effects of Exercise on Appetite and Food Intake Regulation. **Med Sport** 13 v.13, n.2, p.82-94. 2009.

BOTTINO, D. A. *et al.* O Endotélio na Síndrome Metabólica In: A. F. Godoy-Matos (Ed.). **Síndrome Metabólica** Atheneu, 2005. O Endotélio na Síndrome Metabólica p.131-141

BRAGA, L. *et al.* Continuous and intermittent exercise: Effects of training and detraining on body weight and muscle metabolism in obese rats. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto** v.6, n.2, p.160-169. 2006.

BRAY, G. A.; CHAMPAGNE, C. M. Obesity and the Metabolic Syndrome: implications for dietetics practitioners. **J Am Diet Assoc**, v.104, n.1, Jan, p.86-9. 2004.

BROBERGER, C.; HOKFELT, T. Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. **Physiol Behav**, v.74, n.4-5, Nov-Dec, p.669-82. 2001.

Brum, P. C. *et al.* Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v.36, n.6, Dec, p.1018-22. 2000.

CAMPOS, K. E. *et al.* Effect of obesity on rat reproduction and on the development of their adult offspring. **Braz J Med Biol Res**, v.41, n.2, Feb, p.122-5. 2008.

CARSON, F. L. *et al.* Formalin fixation for electron microscopy: a re-evaluation. **Am J Clin Pathol**, v.59, n.3, Mar, p.365-73. 1973.

CARVALHO, M. H. C. *et al.* High blood pressure: the endothelium and its multiple functions. **Rev Bras Hipertens** v.8, n.1, p.76-88. 2001.

CATALANO, K. J. *et al.* Critical role of the mesenteric depot versus other intra-abdominal adipose depots in the development of insulin resistance in young rats. **Diabetes**, v.59, n.6, Jun, p.1416-23. 2010.

CESARETTI, M. L., KOHLMANN JUNIOR, O. [Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.50, n.2, Apr, p.190-7. 2006.

CHIBA, M. *et al.* Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese--the Tanno and Sobetsu study. **Endocr J**, v.57, n.9, p.811-7. 2010.

CIRIC, M. *et al.* Neonatal influence of monosodium glutamate on the somatometric parameters of rats. **Gen Physiol Biophys**, v.28 Spec No, p.155-61. 2009.

COLL, A. P. *et al.* The hormonal control of food intake. **Cell**, v.129, n.2, Apr 20, p.251-62. 2007.

CONE, R. D. The Central Melanocortin System and Energy Homeostasis. **Trends Endocrinol Metab**, v.10, n.6, Aug, p.211-216. 1999.

COYLE, J. T. *et al.* Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanisms of action. Based on an NRP one-day conference held June 30, 1980. **Neurosci Res Program Bull**, v.19, n.4, p.1-427. 1981.

DA ROCHA, A. K. *et al.* [Prevalence of metabolic syndrome in indigenous people over 40 years of age in Rio Grande do Sul, Brazil]. **Rev Panam Salud Publica**, v.29, n.1, Jan, p.41-5. 2011.

DÂMASO, A. **Nutrição e exercício na prevenção de doenças**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001

DAVIES, J. S. *et al.* Adiposity profile in the dwarf rat: an unusually lean model of profound growth hormone deficiency. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.292, n.5, May, p.E1483-94. 2007.

DE CARVALHO PAPA, P. *et al.* GLUT4 protein is differently modulated during development of obesity in monosodium glutamate-treated mice. **Life Sci**, v.71, n.16, Sep 6, p.1917-28. 2002.

DE MELLO, M. A. *et al.* Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiol Chem Phys Med NMR**, v.33, n.1, p.63-71. 2001.

DE MORAES, C. *et al.* Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiol**, v.8, p.12. 2008.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v.14, n.3, Mar, p.173-94. 1991.

DIEGUEZ, C. *et al.* Hypothalamic control of lipid metabolism: focus on leptin, ghrelin and melanocortins. **Neuroendocrinology**, v.94, n.1, p.1-11. 2011.

DOLNIKOFF, M. *et al.* Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, n.3, Mar, p.426-33. 2001.

DURHAM, H. A.; TRUETT G. E. Development of insulin resistance and hyperphagia in Zucker fatty rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.290, n.3, Mar, p.R652-8. 2006.

DUTHEIL, F. *et al.* Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. **Lipids Health Dis**, v.9, p.148. 2011.

DUVNJAK, L.; DUVNJAK, M. The metabolic syndrome - an ongoing story. **J Physiol Pharmacol**, v.60 Suppl 7, Dec, p.19-24. 2009.

EDELSTEIN, K. *et al.* Neonatal monosodium glutamate treatment prevents effects of constant light on circadian temperature rhythms of adult rats. **Brain Res**, v.675, n.1-2, Mar 27, p.135-42. 1995.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, n.19, May 16, p.2486-97. 2001.

- FAZAN Jr, R. *et al.* Models of hypertension. **Rev Bras Hipertens**, v.8, n.1, p.19-29. 2001.
- FELETOU, M. *et al.* Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors. **Br J Pharmacol**, v.156, n.4, Feb, p.563-74. 2009.
- FERREIRA, C. B. *et al.* [Metformin effects upon blood pressure and glucose metabolism of monosodium glutamate induced-obese spontaneously hypertensive rats]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.53, n.4, Jun, p.409-15. 2009.
- FILHO, A. G. *et al.* Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. **Exp Physiol**, v.93, n.5, May, p.589-98. 2008.
- FORBES, S. *et al.* Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.98, n.7, Mar 27, p.4233-7. 2001.
- FRIEDENREICH, C. M. *et al.* Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. **Endocr Relat Cancer**, v.18, n.3, p.357-69. 2011.
- FRISBEE, J. C. *et al.* Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.291, n.5, Nov, p.H2483-92. 2006.
- GARCIA, M. P. *et al.* O tecido adiposo. In: R. Curi, C. Pompéia, *et al* (Ed.). **Entendendo a gordura - Os ácidos graxos**. Manole, 2002.
- GARCIARENA, C. D. *et al.* Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. **Hypertension**, v.53, n.4, Apr, p.708-14. 2009.
- GAVRILA, D. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. **BMC Public Health**, v.11, n.1, Jul 14, p.562. 2011.
- GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A.. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.50, n.2, Apr, p.208-15. 2006.
- GIBNEY, J. *et al.* The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. **Endocr Rev**, v.28, n.6, Oct, p.603-24. 2007.
- GIRAULT, J. A. *et al.* In vivo release of endogenous amino acids from the rat striatum: further evidence for a role of glutamate and aspartate in corticostriatal neurotransmission. **J Neurochem**, v.47, n.1, Jul, p.98-106. 1986.
- GODOY-MATOS, A. F. História da Síndrome Metabólica, Definições e Validação Prospectiva. In: A. F. Godoy-Matos (Ed.). **Síndrome Metabólica**. São Paulo: Atheneu, 2005. p.2-7
- GOMES, R. J. *et al.* [Effects of physical training on growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1) in diabetic rats]. **R. bras. Ci. e Mov.**, v.11, n.3, p.57-62. 2003.

GOUVEIA, L. M. *et al.* Abnormalities of glucose metabolism in spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res**, v.33, n.11, Nov, p.1357-62. 2000.

GRASSIOLLI, S. *et al.* Pancreatic islets from hypothalamic obese rats maintain K⁺ATP channel-dependent but not -independent pathways on glucose-induced insulin release process. **Endocrine**, v.30, n.2, Oct, p.191-6. 2006.

GREENAMYRE, J. T. The role of glutamate in neurotransmission and in neurologic disease. **Arch Neurol**, v.43, n.10, Oct, p.1058-63. 1986.

GRONNER, M. F. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study. **Braz J Med Biol Res**, Jul 8. 2011.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.28, n.4, Apr, p.629-36. 2008.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v.112, n.17, Oct 25, p.2735-52. 2005.

GUNDUZ, F. *et al.* Exercise training enhances flow-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. **Physiol Res**, May 16. 2011.

HALL, J. E. *et al.* Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, v.22, n.3, Sep, p.292-9. 1993.

HAMAOKA, K.; KUSUNOKI, T. Morphological and cell proliferative study on the growth of visceral organs in monosodium L-glutamate-treated obese mice. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, v.32, n.4, Aug, p.395-411. 1986.

HARAM, P. M. *et al.* Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. **Cardiovasc Res**, v.81, n.4, Mar 1, p.723-32. 2009.

HARMSE, B.; KRUGER, H. S. Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: the PLAY study. **Cardiovasc J Afr**, v.21, n.6, Nov-Dec, p.316-22. 2010.

HASSELBALCH, A. L. *et al.* A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. **J Nutr**, v.140, n.4, Apr, p.831-4. 2010.

HAYES, L. *et al.* Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.10, p.723. 2010.

HORITA, S. *et al.* Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. **Int J Hypertens**, v.2011, p.391762. 2011.

- HORTA, P. P. *et al.* Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci**, v.77, n.26, Nov 12, p.3336-43. 2005.
- HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Dis Model Mech**, v.2, n.5-6, May-Jun, p.231-7. 2009.
- IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obes Rev**, v.11, n.1, Jan, p.11-8. 2010.
- IEMITSU, M. *et al.* Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. **Hypertens Res**, v.26, n.10, Oct, p.829-37. 2003.
- IWASE, M. *et al.* Effects of monosodium glutamate-induced obesity in spontaneously hypertensive rats vs. Wistar Kyoto rats: serum leptin and blood flow to brown adipose tissue. **Hypertens Res**, v.23, n.5, Sep, p.503-10. 2000.
- IWASE, M. *et al.* Obesity induced by neonatal monosodium glutamate treatment in spontaneously hypertensive rats: an animal model of multiple risk factors. **Hypertens Res**, v.21, n.1, Mar, p.1-6. 1998.
- KAUFHOLD, A. *et al.* Prevention of latently expressed CYP2C11, CYP3A2, and growth hormone defects in neonatally monosodium glutamate-treated male rats by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dizocilpine maleate. **J Pharmacol Exp Ther**, v.302, n.2, Aug, p.490-6. 2002.
- KAWANISHI, N. *et al.* Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. **Exerc Immunol Rev**, v.16, p.105-18. 2010.
- KIM, J. A. *et al.* Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. **Circulation**, v.113, n.15, Apr 18, p.1888-904. 2006.
- KIM, S. *et al.* Distribution of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and metabolic syndrome in a Korean population. **Diabetes Care**, v.34, n.2, Feb, p.504-6. 2011.
- KIM, Y. W. *et al.* Surgical removal of visceral fat decreases plasma free fatty acid and increases insulin sensitivity on liver and peripheral tissue in monosodium glutamate (MSG)-obese rats. **J Korean Med Sci**, v.14, n.5, Oct, p.539-45. 1999.
- KISHIDA, K. *et al.* Relationships between Circulating Adiponectin Levels and Fat Distribution in Obese Subjects. **J Atheroscler Thromb**, Mar 3. 2011.
- KISS, P. *et al.* Development of neurological reflexes and motor coordination in rats neonatally treated with monosodium glutamate. **Neurotox Res**, v.8, n.3-4, Nov, p.235-44. 2005.
- KNIGHT, S. F. *et al.* Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. **Hypertension**, v.51, n.2, Feb, p.352-9. 2008.

KNIGHT, S. F. *et al.* Simvastatin and tempol protect against endothelial dysfunction and renal injury in a model of obesity and hypertension. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.298, n.1, Jan, p.F86-94. 2010.

LEVY, Y. It's not only the overweight: it's the visceral fat. **Isr Med Assoc J**, v.12, n.4, Apr, p.231-2. 2010.

MACHO, L. *et al.* Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiol Res**, v.49 Suppl 1, p.S79-85. 2000.

MACIA, L. *et al.* Interleukin-7, a new cytokine targeting the mouse hypothalamic arcuate nucleus: role in body weight and food intake regulation. **PLoS One**, v.5, n.4, p.e9953. 2010.

MACKELLAR, J. *et al.* Waves of adipose tissue growth in the genetically obese Zucker fatty rat. **PLoS One**, v.5, n.1, p.e8197. 2010.

MANCHADO, F. B. *et al.* Maximal Lactate Steady State In Running Rats. **Journal of Exercise Physiology online**, v.8, n.4, p.29-35. 2005.

MARQUES, C. M. *et al.* Beneficial effects of exercise training (treadmill) on insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in high-fat fed C57BL/6 mice. **Braz J Med Biol Res**, v.43, n.5, May, p.467-75. 2010.

MARTIN-CORDERO, L. *et al.* Habitual physical exercise improves macrophage IL-6 and TNF-alpha deregulated release in the obese zucker rat model of the metabolic syndrome. **Neuroimmunomodulation**, v.18, n.2, p.123-30. 2011a.

_____. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. **Cardiovasc Diabetol**, v.10, p.42. 2011b.

MARTINKOVA, A. *et al.* Effect of neonatal MSG treatment on day-night alkaline phosphatase activity in the rat duodenum. **Physiol Res**, v.49, n.3, p.339-45. 2000.

MARTINS, A. C. *et al.* Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. **Life Sci**, v.74, n.26, May 14, p.3211-22. 2004.

MARTINS, E. F.; CARPINELLI, A. R. Ácidos Graxos e Secreção de Insulina. In: Manole (Ed.). **Entendendo a Gordura. Os Ácidos Graxos**. Barueri, 2002.

MATYSKOVA, R. *et al.* Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. **Physiol Res**, v.57, n.5, p.727-34. 2008.

MCARDLE, W. D. *et al.* **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003

- MCCALL, A. *et al.* Monosodium glutamate neurotoxicity, hyperosmolarity, and blood-brain barrier dysfunction. **Neurobehav Toxicol**, v.1, n.4, Winter, p.279-83. 1979.
- MILLARD, W. J. *et al.* Evidence that reduced growth hormone secretion observed in monosodium glutamate-treated rats is the result of a deficiency in growth hormone-releasing factor. **Endocrinology**, v.110, n.2, Feb, p.540-50. 1982.
- MISTLBERGER, R. E.; ANTLE, M. C. Neonatal monosodium glutamate alters circadian organization of feeding, food anticipatory activity and photic masking in the rat. **Brain Res**, v.842, n.1, Sep 18, p.73-83. 1999.
- MOREIRA, C. *et al.* Metabolic risk factors, physical activity and physical fitness in Azorean adolescents: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.11, p.214. 2011.
- MOSSBERG, K. A. *et al.* Aerobic capacity and growth hormone deficiency after traumatic brain injury. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, n.7, Jul, p.2581-7. 2008.
- MOTALA, A. A. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome and determination of the optimal waist circumference cutoff points in a rural South african community. **Diabetes Care**, v.34, n.4, Apr, p.1032-7. 2011.
- MOURA, R. F. *et al.* [Aerobic Capacity of Rats Fed With Fructose Rich Diet]. **Rev Bras Med Esporte**, v.14, n.5. 2008.
- MOZES, S. *et al.* Alkaline phosphatase activity of duodenal enterocytes after neonatal administration of monosodium glutamate to rats. **Physiol Res**, v.49, n.2, p.269-77. 2000.
- MOZES, S. *et al.* Obesity and changes of alkaline phosphatase activity in the small intestine of 40- and 80-day-old rats subjected to early postnatal overfeeding or monosodium glutamate. **Physiol Res**, v.53, n.2, p.177-86. 2004.
- MUHAMMAD, A. B. *et al.* Exercise reduces oxidative stress but does not alleviate hyperinsulinemia or renal dopamine D1 receptor dysfunction in obese rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.300, n.1, Jan, p.F98-104. 2011.
- NAKAGAWA, T. *et al.* Effects of chronic administration of sibutramine on body weight, food intake and motor activity in neonatally monosodium glutamate-treated obese female rats: relationship of antiobesity effect with monoamines. **Exp Anim**, v.49, n.4, Oct, p.239-49. 2000.
- NAKAI, T. *et al.* Decreased ketonaemia in the monosodium glutamate-induced obese rats. **Life Sci**, v.38, n.22, Jun 2, p.2009-13. 1986.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**. São Paulo Sarvier. 2002
- O'CONNELL, J., *et al.* The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. **PLoS One**, v.5, n.4, p.e9997. 2010.
- OLIVEIRA, C. R. *et al.* [Long time consequences of the growth hormone deficiency]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.52, n.5, Jul, p.745-9. 2008.

OLNEY, J. W.; SHARPE, L. G.. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. **Science**, v.166, n.903, Oct 17, p.386-8. 1969.

PANVELOSKI-COSTA, A. C., *et al.* [Resistive training reduces inflammation in skeletal muscle and improves the peripheral insulin sensitivity in obese rats induced by hyperlipidic diet]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.55, n.2, Mar, p.155-63. 2011.

PAZ-FILHO, G. *et al.* Ten years of leptin replacement therapy. **Obes Rev**, v.12, n.5, May, p.e315-23. 2011.

PICKARD, G. E. *et al.* The intergeniculate leaflet partially mediates effects of light on circadian rhythms. **J Biol Rhythms**, v.2, n.1, Spring, p.35-56. 1987.

PICON, P. X. *et al.* Análise dos Critérios de Definição da Síndrome Metabólica em Pacientes Com Diabetes Melito Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.50, n.2, p.264-270. 2006.

PRAVENEC, M. *et al.* Genetic analysis of "metabolic syndrome" in the spontaneously hypertensive rat. **Physiol Res**, v.53 Suppl 1, p.S15-22. 2004.

PRITCHARD, L. E. *et al.* Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. **J Endocrinol**, v.172, n.3, Mar, p.411-21. 2002.

PUSHPARAJ, P. *et al.* Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. **J Ethnopharmacol**, v.72, n.1-2, Sep, p.69-76. 2000.

QUEIROZ, J. C. *et al.* [Control of adipogenesis by fatty acids]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.53, n.5, Jul, p.582-94. 2009.

RACEK, L. *et al.* Effect of fasting and refeeding on duodenal alkaline phosphatase activity in monosodium glutamate obese rats. **Physiol Res**, v.50, n.4, p.365-72. 2001.

RAHNAMA, N. *et al.* The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. **J Res Med Sci**, v.15, n.2, Mar, p.78-83. 2010.

RALPH, M. R.; HURD, M. W. Pacemaker interactions in the mammalian circadian system. **Braz J Med Biol Res**, v.29, n.1, Jan, p.77-85. 1996.

REAVEN, G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v.13, n.4, Apr, p.238-43. 2011.

RIBEIRO BRAGA, L. *et al.* [Continuous and intermittent exercise: effects of training and detraining on body fat in obese rats]. **Arch Latinoam Nutr**, v.54, n.1, Mar, p.58-65. 2004.

RITCHIE, S. A.; CONNELL, J. M. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.17, n.4, May, p.319-26. 2007.

RODRIGUES, A. M.; BOGUSZEWSKI, C. L. [Hormones and neuropeptides in the regulation of food intake]. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.2-2, p.41-47. 1999.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Controle Neuroendócrino do Peso Corporal: Implicações na Gênese da Obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.47, n.4, p.398-409. 2003.

ROGERS, P.; WEBB, G. P. Estimation of body fat in normal and obese mice. **Br J Nutr**, v.43, n.1, Jan, p.83-6. 1980.

ROSSETTI, M. B. *et al.* [Early prevention of cardiovascular diseases in juvenile obesity: the anti-inflammatory effect of physical exercise]. **Rev Bras Med Esporte** v.15, n.6, p.472-475. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE HIPERTENSÃO. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Hipertensão**, v.7, n.4, p.130-159. 2004.

SCHMIEDER, R. E. End organ damage in hypertension. **Dtsch Arztebl Int**, v.107, n.49, Dec, p.866-73. 2010.

SCOMPARIN, D. X. *et al.* Autonomic activity and glyceic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine**, v.36, n.3, Dec, p.510-7. 2009.

SCOMPARIN, D. X. *et al.* Low-Intensity swimming training after weaning improves glucose and lipid homeostasis in MSG hypothalamic obese mice. **Endocr Res**, v.36, n.2, p.83-90. 2011.

_____. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sci**, v.79, n.22, Oct 26, p.2151-6. 2006.

SHARP, P. E.; LA REGINA, e M. C. **The Laboratory Rat - A Volume in the Laboratory Animal Pocket Reference Series**. London. 1998

SINGH, B.; SAXENA, A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. **World J Diabetes**, v.1, n.2, May 15, p.36-47. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 3. ed. Itapevi, SP: Araújo Silva Farmacêutica; 2009.

SOUZA, A. H. *et al.* [Growth or somatotrophic hormone: new perspectives in isolated GH deficiency after description of the mutation in the GHRH receptor gene in individuals of Itabaianinha County, Brazil]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.48, n.3, Jun, p.406-13. 2004.

STRAZNICKY, N. E. *et al.* Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.89, n.1, Jan, p.27-36. 2009.

SUZUKI, M. *et al.* Effects of exercise, diet, and their combination on metabolic-syndrome-related parameters in OLETF rats. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v.21, n.3, Jun, p.222-32. 2011.

SZABADFI, K. *et al.* Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. **Brain Res**, v.1259, Mar 9, p.107-12. 2009.

- SZOLLOSI, A. *et al.* Glucose stimulates Ca²⁺ influx and insulin secretion in 2-week-old beta-cells lacking ATP-sensitive K⁺ channels. **J Biol Chem**, v.282, n.3, Jan 19, p.1747-56. 2007.
- TAMBASCIA, M. A.; GELONEZE-NETO, B. Resistência à insulina. In: A. F. Godoy-Matos (Ed.). **Síndrome Metabólica** São Paulo, 2005. Resistência à insulina
- TAMURA, H. *et al.* Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. **Endocrinology**, v.143, n.9, Sep, p.3268-75. 2002.
- TOKUYAMA, K.; HIMMS-HAGEN, J. Adrenalectomy prevents obesity in glutamate-treated mice. **Am J Physiol**, v.257, n.2 Pt 1, Aug, p.E139-44. 1989.
- TOUATI, S. *et al.* Exercise reverses metabolic syndrome in high-fat diet-induced obese rats. **Med Sci Sports Exerc**, v.43, n.3, Mar, p.398-407. 2011.
- TRAN, A. *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome among Working Adults in Ethiopia. **Int J Hypertens**, v.2011, p.193719. 2011.
- TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circ Res**, v.48, n.3, Mar, p.309-19. 1981.
- UEDA, S. Y. *et al.* Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. **J Endocrinol**, v.203, n.3, Dec, p.357-64. 2009.
- VARADY, K. A. *et al.* Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. **Lipids Health Dis**, v.10, n.1, Jul 18, p.119. 2011.
- VELLIQUETTE, R. A. *et al.* Therapeutic actions of an insulin receptor activator and a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist in the spontaneously hypertensive obese rat model of metabolic syndrome X. **J Pharmacol Exp Ther**, v.314, n.1, Jul, p.422-30. 2005.
- VELLOSO, C. P. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. **Br J Pharmacol**, v.154, n.3, Jun, p.557-68. 2008.
- VOLTARELLI, F. A. *et al.* Determination of anaerobic threshold in obese rats treated with monosodium glutamate (MSG). **Revista Logos**, v.11, p.84-93. 2003.
- VOLTERA, A. F. *et al.* [Effects of neuroendocrine obesity induction on systemic hemodynamics and left ventricular function of normotensive rats]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.52, n.1, Feb, p.47-54. 2008.
- WAJCHENBERG, L. B. *et al.* [Insulin Resistance: Methods and Diagnostics Factors Influencing the Action of Insulin]. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.2. 1999.
- WANG, J. *et al.* Effects of ghrelin, corticotrophin-releasing hormone, and melanotan-II on food intake in rats with paraventricular nucleus lesions. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v.115, n.10, Nov, p.669-73. 2007.

WATANABE, J.; TOCHIKUBO, O. Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men. **Clin Exp Hypertens**, v.25, n.3, Apr, p.199-208. 2003.

WILLIAMS, G. *et al.* The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. **Physiol Behav**, v.74, n.4-5, Nov-Dec, p.683-701. 2001.

WORTLEY, K. E. *et al.* Agouti-related protein-deficient mice display an age-related lean phenotype. **Cell Metab**, v.2, n.6, Dec, p.421-7. 2005.

XIONG, J. S. *et al.* Deciphering the MSG controversy. **Int J Clin Exp Med**, v.2, n.4, p.329-36. 2009.

YAMAMOTO, K. *et al.* The relationship between psychosocial stress, age, BMI, CRP, lifestyle, and the metabolic syndrome in apparently healthy subjects. **J Physiol Anthropol**, v.30, n.1, p.15-22. 2011.

YAMAZAKI, R. K. *et al.* Low fish oil intake improves insulin sensitivity, lipid profile and muscle metabolism on insulin resistant MSG-obese rats. **Lipids Health Dis**, v.10, n.1, Apr 28, p.66. 2011.

ZANELLA, M. T. Hipertensão e Síndrome Metabólica In: A. F. Godoy-Matos (Ed.). **Síndrome Metabólica**. São Paulo, 2005. p.65-73

ZECCHIN, H. G. *et al.* Bases Moleculares da Resistência à insulina. In: A. F. Godoy-Matos (Ed.). **Síndrome Metabólica**. São Paulo Atheneu, 2005. p. 19- 46

ZELEZNA, B. *et al.* Anorexigenic effect of cholecystokinin is lost but that of CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) peptide is preserved in monosodium glutamate obese mice. **Physiol Res**, v.58, n.5, p.717-23. 2009.

ZHANG, Y. *et al.* Targeted deletion of melanocortin receptor subtypes 3 and 4, but not CART, alters nutrient partitioning and compromises behavioral and metabolic responses to leptin. **FASEB J**, v.19, n.11, Sep, p.1482-91. 2005.

ZOUHAL, H. *et al.* Obesity and catecholamine responses to maximal exercise in adolescent girls. **Eur J Appl Physiol**, v.110, n.2, Sep, p.247-54. 2010.

8. ANEXOS

8.1. Aprovação do Comitê de Ética

CERTIFICADO

A Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) / UFV certifica que o processo n.º 34 / 2011, intitulado "Efeito do treinamento físico de baixa intensidade em modelo experimental de síndrome metabólica" coordenado pelo Professor Antônio José Natali do Departamento de Educação Física está de acordo com o Código de Ética Profissional do Médico Veterinário, com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e com a legislação vigente, tendo sido aprovado por esta Comissão em 05/07 /2011.

CERTIFICATE

The Ethic Committee in Animal Use / UFV certify that the process number 34 / 2011, named "Effect of physical training for low-level in experimental model of metabolic syndrome" is in agreement with the Medical Veterinary Professional Ethics Code, with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA) and with actual Brazilian legislation. This Institutional Commission on July 5, 2011 approved this process.

Viçosa, 5 de julho de 2011


Comissão de Ética para o Uso de Animais da UFV
(CEUA / UFV)