

## Efeito da associação entre obesidade neuroendócrina e exócrina experimental sobre a pressão arterial de cauda e o metabolismo de glicose de ratos Wistar

Effects of the association of experimental neuroendocrine and exocrine obesity on tail blood pressure and glucose metabolism in Wistar rats

### Autores

Andréa Paula Pastore<sup>1</sup>

Mario Luis Ribeiro  
Cesaretti<sup>2</sup>

Milton Ginoza<sup>1</sup>

Aline Francisco  
Voltera<sup>1</sup>

Oswaldo Kohlmann  
Junior<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Nefrologia,  
UNIFESP

<sup>2</sup>UNIIFESP; PUC-SP

<sup>3</sup>UNIFESP

Data de submissão: 30/09/2009

Data de aprovação: 19/01/2010

### Correspondência para:

Professor Doutor Oswaldo  
Kohlmann Junior

Rua Botucatu, 740 - 2º

andar

CEP: 04023-900 / São Paulo  
- SP

Fone: 55 (011) 5904-0404

E-mail: kohlmann@hrim.

com.br

Instituição: Laboratório  
de Hipertensão Arterial  
Experimental - Disciplina de  
Nefrologia, Universidade  
Federal de São Paulo  
Suporte Financeiro: Funda-  
ção Oswaldo Ramos

### RESUMO

**Objetivo:** Estudar dois modelos de obesidade, exócrina e endócrina, e sua associação sobre a pressão arterial de cauda (PAC), o peso corporal (PC), o metabolismo glicídico (ISI) e gordura epididimal relativa (GER). **Métodos:** Foram estudados ratos machos da cepa Wistar. O grupo MSG recebeu glutamato monossódico no período neonatal. Aos 3 meses de idade parte desses animais passou a receber dieta cafeteria (CAF). Os animais receberam controle salina no período neonatal. Durante 12 semanas foram pesados (PC) e tiveram a pressão arterial de cauda (PAC) aferida. O Teste de Tolerância Oral à Glicose foi realizado e o Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI), calculado. O peso ventricular relativo (PVR) e a gordura epididimal relativa (GER) também foram calculados. **Resultados:** Não se verificou alterações no PC e na PAC. A obesidade induzida pela administração de MSG e CAF, isoladamente, promoveu aumento da resistência à insulina (WST = 23,25 ± 9,31; CAF = 15,92 ± 9,10\*; MSG = 13,41 ± 3,84\* mg-1mU-1, p < 0,05 vs WST) e da gordura visceral (WST = 6,20 ± 0,57; CAF = 8,27 ± 1,53\*; MSG = 8,23 ± 1,98\* g/100 g, \*p < 0,05), quando esses animais foram comparados com os controles. A associação de ambos os modelos de obesidade produziu um efeito sinérgico sobre a resistência à insulina (MSG+CAF = 9,34 ± 5,77 mg-1mU-1, p < 0,05 vs MSG e CAF) e sobre o conteúdo de gordura visceral (MSG+CAF = 11,12 ± 3,85 g/100g, p < 0,05 vs MSG e CAF). **Conclusão:** A associação de dois modelos de obesidade agrava a resistência à insulina e esse fato pode ser atribuído pelo menos em parte ao aumento da GER.

### ABSTRACT

**Objective:** To study two different models of obesity, exocrine and endocrine, and its association on tail arterial pressure (TAP), body weight (BW), glucose metabolism and visceral fat content. **Methods:** Male Wistar rats were studied. The MSG group was composed by rats that received of MSG in neonatal period. At the 3rd month of life, part of these animals received cafeteria diet. Animals received saline control in the neonatal period. In the 12 weeks of study, body weight and blood pressure were measured twice a week. In the end of this period on, Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) was performed and the Insulin Sensitivity Index (ISI) was calculated, also the left Relative Ventricular Weight (RLW) and Relative Epididimal Fat Weight (REFW) were obtained. **Results:** No changes on BW and TAP were verified. The obesity induced by MSG and CAF, individually, led to increases on insulin resistance (WST = 23,25 ± 9,31; CAF = 15,92 ± 9,10\*; MSG = 13,41 ± 3,84\* mg-1mU-1, p < 0,05 vs WST) and relative epididimal fat content (WST = 6,20 ± 0,57; CAF = 8,27 ± 1,53\*; MSG = 8,23 ± 1,98\* g/100 g, \*p < 0,05) when these rats were compared to control rats. An enhanced effect upon these parameters was observed with the association of both obesity models (MSG+CAF = 9,34 ± 5,77 mg-1mU-1, p < 0,05 vs MSG and CAF) and visceral fat content (MSG+CAF = 11,12 ± 3,85 g/100g, p < 0,05 vs MSG and CAF). **Conclusion:** The association of these two experimental models of obesity aggravates insulin resistance that

**Palavras-chave:** obesidade; pressão arterial; resistência à insulina; síndrome X metabólica; ratos Wistar.

[J Bras Nefrol 2010;32(2):195-200]©Elsevier Editora Ltda.

probably is due at least in part to the increase of visceral fat content.

**Keywords:** obesity; blood pressure; insulin resistance; metabolic syndrome X; Wistar rats.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, independente de condições econômicas e sociais. Evidências sugerem que a prevalência do sobrepeso e da obesidade tem aumentado em taxas alarmantes.<sup>1</sup>

Em seres humanos e animais experimentais, a obesidade é consequência do desequilíbrio no balanço entre a energia ingerida e a gasta para a manutenção de processos vitais. Assim, a obesidade pode ser desencadeada quando há um excesso do aporte calórico, sem um aumento correspondente no gasto de energia, ou quando, mesmo com ingestão normal, ocorrem distúrbios metabólicos na utilização de substratos.<sup>2</sup>

A elevada incidência de obesidade e sua associação com fatores de risco como o *diabetes mellitus*, a dislipidemia e a hipertensão arterial determinam aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

A coexistência de hipertensão arterial e obesidade, embora confira o aumento no risco de doença cardiovascular, frequentemente está associada à dislipidemia e à intolerância a glicose, tornando ainda mais frequentes as possibilidades de angina do peito, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita.<sup>4</sup>

Sabe-se também que a obesidade humana é uma doença multifatorial e o controle de cada uma das variáveis envolvidas na etiologia dessa doença fica impossível. Restam, entretanto, os modelos experimentais que permitem, de forma controlada, estudar cada uma das variáveis envolvidas na fisiopatologia da obesidade.

Entre os modelos de obesidade experimental podem ser incluídos aqueles modelos induzidos que mimetizam a dieta ocidental com grande aporte calórico (chamada de cafeteria) ou por administração neonatal de glutamato monossódico (MSG), um aminoácido neuroexcitatório que destrói neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo.<sup>5</sup> Outros modelos experimentais, nos quais a obesidade pode ser estudada em ratos

e camundongos obesos, são os modelos genéticos que se baseiam na diminuída ação da leptina.

Nesses modelos induzidos, já foram verificados aumento do peso corporal e aumento da resistência à insulina. No entanto, ainda são controversos os estudos que verificam nesses modelos experimentais a alteração da pressão arterial. Sabe-se que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são fatores capazes de determinar aumento da pressão arterial.<sup>6</sup>

Para estudarmos o efeito desses dois modelos de obesidade sobre a pressão arterial, propusemo-nos a estudar ratos que receberam glutamato monossódico no período neonatal e dieta cafeteria por 12 semanas, e avaliar a pressão arterial de cauda, o peso corporal e o metabolismo glicídico, bem como o conteúdo da gordura visceral. Este estudo também teve como objetivo avaliar o efeito que a associação dos dois modelos de obesidade tem sobre os parâmetros estudados.

## MÉTODOS

Para o presente estudo, foram utilizados ratos machos da cepa Wistar, mantidos em gaiolas no Biotério da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, com, no máximo, cinco animais. O protocolo desse estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (protocolo nº 0310/07).

No dia seguinte ao nascimento, os animais foram separados de modo que parte deles passou a receber por via subcutânea, injeções diárias de 2 mg/Kg/dia de MSG até o 11º dia de vida. Os demais animais receberam o mesmo volume de salina. Quando completaram 3 meses de vida, parte dos animais que recebeu as injeções neonatais de MSG teve substituída a ração padrão pela dieta cafeteria (MSG+CAF, n = 10). Os demais animais MSG continuaram a receber a dieta padrão (MSG, n = 9). Parte dos animais que recebeu salina no período neonatal também recebeu dieta cafeteria (CAF, n = 14) ou permaneceu recebendo a

dieta padrão (WST,  $n = 8$ ). A dieta cafeteria é composta por ração padrão (37,5%), bolacha de maisena (12,5%) amendoim torrado (25%) e chocolate granulado (25%). Todos os grupos foram seguidos por 12 semanas consecutivas.

Todos os grupos tiveram mensurados a pressão arterial de cauda, por método oscilométrico, e o peso corporal duas vezes por semana. Antes da inclusão no estudo, foram realizadas duas medidas basais de pressão arterial de cauda e peso corporal. Foram descartados os animais com pressão arterial de cauda basais com valores maiores que 140 mmHg. Os valores médios de duas medidas semanais de pressão arterial de cauda e peso corporal foram utilizados como representativos daquela semana.

Após 12 semanas de acompanhamento da pressão arterial de cauda e do peso corporal, os animais foram submetidos ao Teste de Tolerância Oral à Glicose. Para isso, os animais foram anestesiados e inseriu-se um cateter de polietileno na artéria femoral esquerda. Esse cateter foi passado pelo subcutâneo e fixado no dorso do animal.

Após jejum de 12 horas, foi coletado, pelo cateter arterial, aproximadamente 1,0 mililitro de sangue de cada animal, para determinação de glicemia e insulinemia de jejum. Terminada a coleta de jejum, os ratos receberam 68 mg/kg de solução de glicose anidra por gavagem. Novas coletas para determinação de insulinemia e glicemia foram realizadas aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração de glicose.

A dosagem de glicose plasmática foi determinada utilizando-se um glicosímetro (Accu-Chek – Advantage) e tiras reagentes apropriadas (Accu-Chek Advantage II). Para a determinação da insulinemia, as amostras de sangue coletadas em tubos de Eppendorf foram centrifugadas (Eppendorf Centrifuge S403) à velocidade de 3.000 rpm por 10 minutos e foram estocadas à temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  em freezer (Revco Scientific Inc. Asheville NC, USA).

Após o término das dosagens de glicose e insulina, foram determinadas as áreas sob as curvas de glicose e insulina (ASCG e ASCI, respectivamente). O cálculo das áreas ocorre pela determinação da média ponderal da glicemia e da insulina durante todo o tempo do teste de tolerância oral à glicose. Uma vez calculadas as áreas sob as curvas de glicose e insulina, procedeu-se o cálculo do índice de sensibilidade à insulina (ISI), calculado pela divisão do fator 10000 pelo produto das áreas sob as curvas de glicose e insulina. Seu resultado é expresso em  $\text{mg}^1.\text{mU}^1$ .

Após a determinação do teste de tolerância oral a glicose, os animais foram novamente anestesiados e os ventrículos direito e esquerdo, bem como a gordura epididimal, dissecados e pesados em balança analítica (Gehara, BG440). O cálculo do peso relativo dos órgãos foi realizado dividindo a massa do órgão pelo peso corporal.

A análise estatística foi realizada por meio da análise de variância de medidas repetidas (*One Way RM ANOVA*) para comparar as variações temporais da pressão arterial de cauda e do peso corporal com relação ao período basal. A análise de variância foi utilizada (*One Way ANOVA*) para comparar médias de quatro conjuntos de observações para os quais um teste paramétrico é aplicável: peso cardíaco, ventricular esquerdo e de gordura epididimal absolutos, glicemia, insulinemia e a análise de variância não paramétrica (*ANOVA ON RANKS*) foi utilizada para comparar médias de dois conjuntos de observações para os quais um teste não paramétrico é aplicável: ASCG, ASCI, ISI, peso cardíaco, ventricular esquerdo e de gordura epididimal relativos, variação delta de peso corporal e pressão arterial de cauda. Em todos os testes, fixou-se o nível de significância em 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### PESO CORPORAL (TABELA 1)

A análise do peso corporal evidenciou que todos os grupos experimentais na 12<sup>a</sup> semana apresentaram um aumento significativo de peso corporal com relação ao período basal. Na 12<sup>a</sup> semana de estudo, quando comparados os valores do peso corporal, verificou-se que o grupo MSG foi aquele que apresentou o maior ganho ponderal de peso corporal. Esse valor foi significativamente maior que o obtido pelos ratos MSG+CAF. O ganho de peso ponderal dos ratos WST e CAF foi semelhante.

### PRESSÃO ARTERIAL DE CAUDA (TABELA 1)

A comparação entre a pressão arterial de cauda inicial e final nos grupos Wistar Controle (WST), Wistar MSG (MSG), Wistar Cafeteria (CAF) e Wistar MSG Cafeteria (MSG+CAF) não apresentou diferenças estatísticas.

### ÁREA SOB A CURVA DE GLICOSE (ASCG) E ÁREA SOB A CURVA DE INSULINA (ASCI) (TABELA 1)

A indução de obesidade produziu aumento significativo nas áreas sob a curva de glicose e insulina nos grupos CAF, MSG e MSG+CAF com relação aos ratos

**Tabela 1**

VALORES ABSOLUTOS DE PESO CORPORAL (PC, GRAMAS), PRESSÃO ARTERIAL DE CAUDA (PAC, mmHg), ÍNDICE DE SENSIBILIDADE À INSULINA (ISI,  $\text{mg}^{-1}\text{mU}^{-1}$ ), ÁREAS SOB AS CURVAS DE GLICOSE (ASCG, mg/dL) E INSULINA (ASCI, mU/L) E GORDURA EPIDIDIMAL RELATIVA (GER, g/100g) DOS GRUPOS ESTUDADOS.

	WST	CAF	MSG	MSG+CAF
PC (basal)	226 ± 10,13	285,63 ± 16,73	220,79 ± 6,40	273,75 ± 29,6
PC (12 sem)	294,38 ± 15,86	343,14 ± 29,53	363,75 ± 18,98	403,50 ± 46,55*
PAC (basal)	119,38 ± 7,76	120,79 ± 3,02	121,75 ± 5,78	120,00 ± 11,28
PAC (12 sem)	122,25 ± 7,03	123,93 ± 2,89	118,00 ± 5,81	120,17 ± 5,08
ISI	23,25 ± 9,31	15,92 ± 9,10*	13,41 ± 3,84*	9,34 ± 5,77**@
ASGC	120,87 ± 19,68	191,45 ± 71,03*	143,59 ± 32,97*	231,60 ± 61,97**@
ASCI	3,96 ± 0,96	5,22 ± 3,73*	5,58 ± 1,07*	5,96 ± 2,87*
GE	6,20 ± 0,57	8,27 ± 1,53*	8,23 ± 1,98*	11,12 ± 3,85**@

Valores apresentados na forma de média ± desvio-padrão. \*p < 0,05 vs WST, #p < 0,05 vs CAF e @p < 0,05 vs MSG.

WST. Nos animais MSG+CAF verificou-se um aumento significativo da ASCG quando eles foram comparados aos ratos CAF e MSG isoladamente. Não houve diferença entre as ASCI entre os grupos de animais tratados.

#### ÍNDICE DE SENSIBILIDADE À INSULINA (ISI) (TABELA 1, FIGURA 1)

A administração de dieta cafeteria produziu diminuição significativa do ISI nos grupos MSG, CAF e MSG+CAF. A associação entre obesidade neuroendócrina e exócrina produziu uma diminuição sinérgica no ISI do grupo MSG + CAF (MSG + CAF =  $9,34 \pm 5,77 \text{ mg}^{-1}\text{mU}^{-1}$  & p < 0,05 vs CAF, \*p < 0,05 vs MSG).

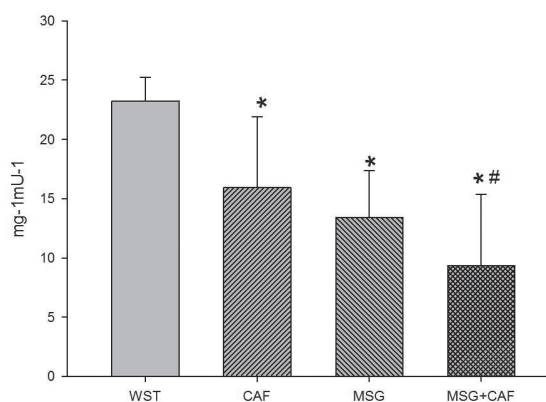
#### PESO ABSOLUTO DA GORDURA EPIDIDIMAL (TABELA 1, FIGURA 2)

Todos os grupos tornados obesos tiveram elevação significativa da gordura epididimal quando comparados ao grupo controle WST. Mesmo quando se corrige pelo peso corporal, os dados da gordura epididimal continua aumentada nos ratos MSG+CAF.

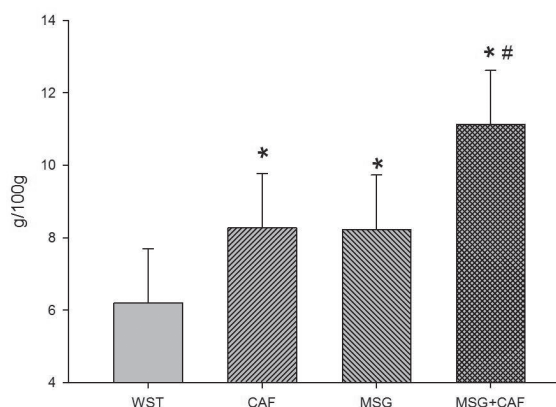
#### PESO VENTRICULAR ESQUERDO

A análise do peso ventricular esquerdo mostrou que não houve variação destes parâmetros quando se analisou o peso ventricular absoluto (WST =  $0,63 \pm 0,06$ , MSG =  $0,63 \pm 0,07$ , CAF =  $0,70 \pm 0,07$ , MSG + CAF =  $0,54 \pm 0,07$ ). Em razão de maior peso corporal verificado nos ratos MSG+CAF, quando se analisa o peso ventricular absoluto verifica-se uma diminuição desse parâmetro neste grupo.

**Figura 1.** Valores de média ± erro-padrão do índice de sensibilidade à insulina ( $\text{mg}^{-1}\text{mU}^{-1}$ ), dos grupos estudados. \*p < 0,05 vs WST; @p < 0,05 vs MSG e #p < 0,05 vs CAF.



**Figura 2.** Valores de média ± erro-padrão do peso relativo da gordura epididimal (gramas/100 gramas de rato), dos grupos estudados, @p < 0,05 vs MSG.





## DISCUSSÃO

Neste trabalho, avaliou-se o efeito da produção de obesidade e resistência à insulina em dois modelos experimentais, obesidade neuroendócrina e exócrina, e de sua associação sobre o metabolismo de glicose e sobre a pressão arterial de cauda de ratos Wistar normotensos. Ambos os modelos experimentais, isoladamente, determinaram aumento da resistência à insulina e, quando associados, produziram um efeito sinérgico sobre a resistência à insulina. O aumento da resistência à insulina nestes animais pode ser correlacionado com o aumento da quantidade de gordura visceral. Em nenhum dos grupos experimentais verificou-se alteração da pressão arterial de cauda.

Analisado o peso corporal dos animais, alguns aspectos importantes devem ser destacados. Primeiramente, vê-se que nas 12 semanas do período de acompanhamento, o maior ganho ponderal de peso corporal foi nos ratos MSG (+65%), seguido dos ratos que receberam MSG+CAF (+47%). A administração de dieta de cafeteria não produziu ganho adicional de peso corporal quando comparado ao grupo de dieta-padrão. Os dados referentes a alterações de peso corporal de ratos em que se induziu obesidade pela administração neonatal de MSG são controversos<sup>7,8</sup> e estudos anteriores deste laboratório não verificaram alteração de ganho de peso nesses animais. Sabe-se, entretanto, que os animais MSG apresentam reduzida secreção de hormônio do crescimento<sup>9</sup> e aumento da secreção de cortisol<sup>10</sup> e, conseqüentemente, o ganho de peso dos animais MSG e MSG+CAF deve-se, sobretudo, ao aumento do conteúdo de gordura visceral. Os animais que receberam dieta hipercalórica, apesar de não terem aumento do peso corporal, também apresentaram aumento da gordura visceral.<sup>11</sup> Isso se deve principalmente ao fato de que animais quando são submetidos a uma dieta hipercalórica diminuem seu consumo alimentar diário, porém, devido à alta quantidade de carboidratos e gordura contidos na dieta de cafeteria, houve acúmulo de gordura visceral.<sup>12</sup>

O aumento de risco cardiovascular está mais associado à distribuição da gordura visceral que ao simples aumento do peso corporal.<sup>3</sup> Estudos que analisam a população oriental já evidenciaram que pacientes que tinham aumento da gordura visceral, apesar do peso corporal ser normal, tinham aumento na prevalência de doenças cardiovasculares.<sup>3</sup> Neste estudo, todos os animais experimentais apresentaram aumento da gordura epididimal, e o maior aumento deste parâmetro está presente no grupo onde

se associou os dois modelos de obesidade: exócrina e neuroendócrina (grupo MSG+CAF).

O aumento da gordura visceral implica uma série de alterações metabólicas, como a produção de adipocinas<sup>13,14</sup> e/ou diminuição do metabolismo do cortisol,<sup>15</sup> que podem culminar com aumento da pressão arterial e da resistência periférica à ação da insulina.<sup>16</sup> Possivelmente, a hiperleptinemia secundária ao aumento da gordura visceral poderia determinar ativação do sistema nervoso simpático, com maior secreção de catecolaminas, e levar ao aumento da pressão arterial e resistência à insulina.<sup>17</sup> No entanto, nossos animais não tiveram alterações na pressão arterial. Cabe ressaltar, porém, que os animais Wistar que recebem MSG durante o período neonatal produzem aumento da atividade adrenérgica, uma vez que em estudo prévio deste laboratório já se demonstrou que esses animais apresentam aumento da frequência cardíaca e da resistência periférica total.<sup>10</sup> Estudos que verificaram o aumento da termogênese em ratos submetidos à dieta cafeteria corroboram o fato de que esses animais também têm aumento da atividade simpática.<sup>1</sup> A ausência de alterações na pressão arterial de nossos ratos talvez possa ser atribuída ao curto tempo de estudo.

No entanto, o aumento na atividade simpática associado ao aumento da gordura visceral determinou alterações metabólicas que culminam com o aumento da resistência à insulina.<sup>18</sup> A grande quantidade de ácidos graxos livres, provenientes da gordura visceral, quando chegam ao fígado, determina aumento da gliconeogênese, diminuição da captação muscular de glicose e diminuição do metabolismo hepático de insulina. Ressalta-se o fato de que os modelos experimentais, quando estudados isoladamente, apresentaram aumento da gordura epididimal e resistência à insulina, e quando os dois estímulos foram associados houve maior deposição de gordura visceral e efeito sinérgico sobre a resistência à insulina. Este modelo experimental utilizado contribui bastante para o estudo das repercussões metabólicas que acontecem quando seres humanos que já possuem um componente genético/neuroendócrino são submetidos a um estímulo exócrino, ou à administração de uma dieta hipercalórica, fato que vem crescendo bastante com a vida moderna.

Cabe ressaltar que a diminuição da massa ventricular verificada nos ratos MSG+CAF pode ser atribuída ao peso corporal desses animais ao final do estudo. Talvez a utilização de um parâmetro mais fidedigno para esta situação, como correção pela tibia, fosse necessária para confirmar esse valor.<sup>10</sup>

## CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo evidencia que a administração de dieta cafeteria potencializou o efeito da administração neonatal de glutamato monossódico sobre a resistência à insulina e esse aumento provavelmente ocorreu devido ao grande aumento da obesidade visceral verificado nesses animais.

## REFERÊNCIAS

- Pereira LO, Francischi RP, Lancha AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 42(2):111-27.
- Denadai RC, Sigulem DM, Vítolo MR, Fisberg M, Dâmaso AR. Efeitos da atividade motora sobre a composição corporal, taxa metabólica basal e diária de adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr* 1996; 14(4):163-8.
- Carneiro G, Faria AN, Ribeiro F *et al.* Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(3):306-11.
- Dâmaso AR. Obesidade na infância e adolescência. In: Teixeira LR. Educação Física escolar adaptada: postura, asma, obesidade e diabetes na infância e adolescência. São Paulo: EEFUSP/EF, 1993, p. 127-38.
- Rose PA, Weick RF. Effects of anterior hypothalamic deafferentation and neonatal monosodium L-glutamate treatment on pulsatile LH secretion in the castrated rat. *Neuroendocrinology*, 1986, 43:12-7.
- Pagliassotti MJ, Gayles EC, Podolin DA, Wei Y, Morin CL. Development stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. *Am J Physiol* 2000; 278:66-73.
- Mancini CM, Halpern A. Aspectos fisiológicos do balanço energético. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(3):230-48.
- Habitante CA. Efeitos da lipectomia e exercício crônico sobre o metabolismo lipídico de ratos obesos. [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 2004.
- Braga LR, Mello MAR, Gobatto CA. Exercício contínuo e intermitente: o efeito do treinamento e do des-treinamento sobre a gordura corporal de ratos obesos. *Arch Latinoam Nutr* 2004; 54(1):58-65.
- Voltera AF, Cesaretti MLR, Ginoza M, Kohlmann O. Efeito da indução da obesidade neuroendócrina sobre a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos normotensos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(1):47-54.
- Souza F, Marchesini JB, Campos ACL *et al.* Efeito da vagotomia troncular em ratos injetados na fase neonatal com glutamato monossódico: estudo biométrico. *Acta Cir Bras* 2001; 16(1):32-45.
- Polacow VO, Lancha AHJ. Dietas hiperglicídicas: efeito da substituição isoenergética de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídeos, adiposidade corporal e sua associação com a atividade física e com o risco de doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(3):389-400.
- Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port* 2006; 19:251-6.
- Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal* 2005; 26:1640-6.
- Matos AFG, Vieira AR, Coutinho W *et al.* A obesidade estaria relacionada ao aumento do volume das adrenais? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(1):21-9.
- Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):230-9.
- Galvão R, Kohlmann O. Hipertensão arterial no paciente obeso. *Rev Bras Hipertens* 2002; 9:262-7.
- Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of NIDDM. *Diabetes* 1992; 15: 773-82.