

*Mario Luís Ribeiro Cesaretti
Oswaldo Kohlmann Junior*

*Laboratório de Hipertensão
Arterial, Disciplina de Nefrologia,
Universidade Federal de São
Paulo, São Paulo, SP.*

RESUMO

Para melhor compreender o papel de cada um dos elementos envolvidos na fisiopatologia da obesidade e da resistência à insulina, pesquisadores utilizam-se de modelos experimentais, que podem determinar de maneira controlada o papel de cada um dos componentes da resistência à insulina e obesidade e, desta maneira, fornecer subsídios para a melhor compreensão da fisiopatologia e tratamento da resistência à insulina e obesidade. A obesidade e a resistência à insulina experimentais podem ser verificadas quando ocorre diminuição da resposta à leptina, seja por menor produção ou alteração no seu receptor, modificações no receptor de insulina, por deleção do receptor ou alteração da transdução do seu sinal, exacerbação do efeito de peptídeos orexígenos e/ou menor ação de peptídeos anorexígenos no hipotálamo, ou ainda secundária à hipertensão arterial, como nos ratos espontaneamente hipertensos. O excesso de glicocorticóides, a adição de uma dieta rica em frutose, ou ainda uma dieta hipercalórica, além da lesão hipotalâmica induzida pela administração neonatal de monoglutamato de sódio, são exemplos de obesidade e resistência à insulina induzidos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:190-197**)

Descritores: Obesidade; Resistência à insulina; Hipertensão arterial; Leptina

ABSTRACT

Experimental Models of Insulin Resistance and Obesity: Lessons Learned. For better understanding the role of each element involved in the physiopathology of obesity and insulin resistance, researchers can use experimental models, which may in controlled manner evaluate the participation of each element on the obesity and insulin resistance and provide information for better understanding the physiopathology and treatment of obesity and insulin resistance. Experimental obesity and insulin resistance can be due to a deficient response to leptin, secondary to hypoleptinemia and/or mutations on leptin receptor, by modifications on insulin receptor, deletion or diminished insulin signal transduction, enhancement of the effects of orexigen peptides and/or diminution of anorexigen peptides actions on hypothalamus, as well as secondary to arterial hypertension, as in the spontaneously hypertension. Obesity and insulin resistance can also be induced by glucocorticoid excess, fructose enriched and cafeteria diet and due to hypothalamus lesions induced by neonatal administration of monosodium glutamate. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:190-197**)

Keywords: Obesity; Insulin resistance; Arterial hypertension; Leptin

*Recebido em 19/12/05
Aceito em 17/01/05*

DEVIDO AO CRESCENTE NÚMERO de pessoas com obesidade e sobrepeso, vem aumentando o número de pacientes resistentes à insulina e portadores de diabetes mellitus tipo 2 (1). A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são disfunções metabólicas envolvidas na patogênese do diabetes mellitus tipo 2 e, quando presentes e associadas à dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica constituem a chamada síndrome metabólica, que é fator de risco para diversas doenças cardiovasculares (2,3).

A resistência à insulina é uma condição, genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e gordurosas. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessária uma maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, aumentando-se desta forma os níveis circulantes de insulina e, portanto, a situação de resistência à insulina se acompanha de hiperinsulinemia. Mais ainda, nesta situação não se observam alterações nas demais funções da insulina (4-6).

Para se melhor compreender o papel de cada um dos elementos envolvidos na fisiopatologia da obesidade, pesquisadores utilizam-se de modelos experimentais, que podem determinar de maneira controlada o papel de cada um dos componentes da resistência à insulina e obesidade e, desta maneira, fornecer subsídios para a melhor compreensão da fisiopatologia e tratamento da resistência à insulina e obesidade.

Os diferentes modelos experimentais de resistência à insulina podem ser classificados em: a) modelos genéticos: animais onde houve uma mutação gênica, animais transgênicos ou naqueles onde se produziu *knock-out* de um ou mais genes; b) aqueles nos quais a resistência à insulina é secundária a uma condição patológica ou, c) aqueles nos quais a resistência à insulina é induzida através da administração de drogas ou dietas. Nesta revisão se discutirá acerca dos três diferentes modelos de resistência à insulina, enfocando principalmente modelos secundários e induzidos de resistência à insulina, nos quais nosso laboratório na Disciplina de Nefrologia da UNIFESP tem trabalhado nos últimos anos.

Modelos genéticos de obesidade e resistência à insulina

Os modelos genéticos de resistência à insulina e obesidade podem ser devidos a alterações monogênicas, poligênicas, produção de modelos transgênicos ou *knock-out* de genes candidatos. Os modelos genéticos de resistência à insulina podem ser devidos a: a) maior

expressão de genes que determinam a síntese de peptídeos orexígenos e/ou menor produção de anorexígenos; b) diminuída ou insuficiente ação da leptina, ou ainda c) diminuição na resposta da insulina sobre o seu receptor ou deficiente transdução.

Modelos monogênicos de obesidade e resistência à insulina

Dentre os modelos genéticos de hiperfagia e obesidade com posterior desenvolvimento de resistência à insulina temos o camundongo amarelo, onde ocorre uma mutação no cromossomo 2 murino que sintetiza o peptídeo relacionado à proteína agouti (AGRP), uma proteína que, quando produzida, determina potente resposta orexígena. A produção do AGRP também diminui a produção de substâncias anorexígenas como o α -MSH e os derivados da proopiomelanocortina, além de ser antagonista do receptor MC4 (6,7). Cabe destacar a importância deste modelo experimental, uma vez que a resposta do hormônio grelina se faz através da ativação dos neurônios produtores de AGRP (8).

Alguns modelos experimentais ajudaram a esclarecer características monogênicas da obesidade e foram particularmente importantes, pois existem genes homólogos no homem (9,10). Para se esclarecer o mecanismo de ação da leptina e a resistência à insulina associada à sua disfunção, a primeira alteração descrita foi uma mutação no cromossomo 6, que codifica o gene de síntese da leptina, o gene *ob*. A ausência de leptina nos camundongos *ob/ob* faz com que este camundongo seja hiperfágico, diabético e obeso (10). Na ocasião, ganhou força a hipótese de que a hipoleptinemia pudesse ser a maior determinante da obesidade. Entretanto, estudos posteriores mostraram que mutações no gene que determina a síntese do receptor de leptina também determinavam animais resistentes à insulina, hiperleptinêmicos e obesos. São exemplos destes animais o camundongo *db/db* e o rato obeso Zucker (*fa/fa*). A partir destes modelos experimentais desenvolveu-se o conceito de resistência à ação hipotalâmica à leptina (11,12). Mais recentemente, e à semelhança dos ratos Zucker, uma mutação *non-sense* do receptor leptina dos ratos espontaneamente hipertensos originou um rato hipertenso e obeso, denominado rato Koletsky ou SHR-Ob (*f/f*) (13).

Modelos poligênicos de obesidade e resistência à insulina

Um modelo poligênico de obesidade pode ser exemplificado pelo rato OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty*), onde a análise genômica demons-

trou susceptibilidade nos cromossomos 1, 7, 14 e X. A obesidade e hiperfagia destes animais devem-se a um alelo nulo para síntese do receptor de colecistocinina A, uma substância anorexígena (14).

Outros modelos que se enquadram nesta mesma categoria são os camundongos KK (diabetes moderado, obesidade, hiperinsulinemia e hiperplasia de células beta pancreática), o rato israelense, que quando alimentado com ração para roedores desenvolve obesidade, diabetes, dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, e o rato Goto-Kakizaki, que desenvolve hiperglicemia e hiperinsulinemia, principalmente na idade adulta (15).

Outro modelo poligênico de resistência à insulina é o modelo do rato espontaneamente hipertenso, porém as características deste animal serão descritas em tópico abaixo.

Modelos de animais transgênicos e *knock-out* de resistência à insulina

Diversos centros, através de técnicas de biologia molecular, desenvolveram animais resistentes à insulina através da produção de animais transgênicos ou *knock-out*. É importante destacar que o primeiro modelo de *knock-out* para o estudo da resistência à insulina foi o do *knock-out* para o próprio receptor da insulina. Neste modelo, os animais heterozigotos tinham apenas 50% dos receptores de insulina viáveis, enquanto que os homozigotos não possuíam este receptor. Na ausência do receptor de insulina, os animais desenvolviam cetoacidose diabética e morriam uma semana após o nascimento, enquanto que os heterozigotos eram capazes de sobreviver (16). Outros pesquisadores foram capazes de produzir modelos *knock-out* em camundongos, onde a deleção do gene da insulina se faz em tecidos alvos da insulina, como o músculo esquelético (MIRKO, *Muscular Insulin Receptor Knock-Out*), no cérebro (NIRKO), no fígado (LIRKO) e no tecido adiposo (FIRKO). O *knock-out* dos receptores de insulina nas células β do pâncreas mostrou o papel contra-regulatório da secreção de insulina mediado pela própria insulina. Mais ainda, pode-se estudar o papel regulatório da glicose sobre a secreção pancreática de insulina através de produção de animais *knock-out* para o substrato do receptor da insulina (*Insulin Substrate Receptor*, IRS) tipo 1 e da glicocinase pancreática (GK) (17).

Outros modelos de resistência à insulina avaliam a sinalização intracelular da insulina a partir da ligação da insulina ao seu receptor. Desta maneira, já foram produzidos camundongos onde foi realizada a deleção dos complexos de sinalização intracelular IRS-1, IRS-

2 e IRS-3. Com estes modelos, estudos evidenciaram o papel do IRS-1 em mediar os efeitos fisiológicos da insulina no músculo esquelético e do IRS-2 no fígado, músculo, tecido adiposo, células β -pancreáticas e no aparelho reprodutor.

Camundongos com deleção do gene para síntese de IRS1 (IRS-1^{-/-}) desenvolvem resistência à insulina, principalmente muscular, além de déficit no desenvolvimento, evidenciando o papel desta proteína na homeostase glicídica e na ação do *insulin growth factor-1* (IGF-1) (17,18). Neste modelo experimental, também se observa moderada redução na tolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e menor resposta vascular à ação vasodilatadora da insulina, além de hiperplasia significativa das células β .

A deleção do IRS-2 também determina diminuição do crescimento e diminuição da quantidade de células β -pancreáticas, porém, diferentemente da deleção do IRS-1, nestes animais verifica-se ao aparecimento de diabetes somente quando estes atingem aproximadamente 10 semanas de idade. Estes estudos mostram que ambos IRS-1 e IRS-2 estão envolvidos no crescimento e exercem papel ativo no metabolismo de carboidratos. O IRS-2 também atua no desenvolvimento das células β e no papel hipoglicemiante periférico mediado pela insulina. O papel do IRS-3 é evidenciado quando se realiza um duplo *knock-out* do IRS-1 e IRS-3, e nestes animais ocorre, além de hiperglicemia e hiperinsulinemia, lipodistrofia com conseqüente diminuição das concentrações de leptina e, portanto, diminuição da resposta anorexígena mediada por este peptídeo (17-19).

A translocação da proteína transportadora GLUT-4 do intracelular para a membrana plasmática é de grande importância na captação celular de glicose mediada por insulina, e sua supressão pode evidenciar seu papel fisiológico e na resistência à insulina. O papel no metabolismo glicídico desta proteína está bem evidenciado em animais com *knock-out* desta proteína em tecidos insulino-sensíveis como o músculo esquelético. Nesta situação, verifica-se o aparecimento de resistência à insulina, intolerância à glicose e um aumento significativo na síntese hepática de glicogênio. Nestes animais, a avaliação do metabolismo glicídico através da técnica de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico confirma que a resistência à insulina e a captação de glicose é, conforme esperada, muscular, mas também ocorre diminuição da captação hepática e adiposa de glicose, evidenciando o papel desta proteína na captação de glicose em todos os tecidos insulino-sensíveis. Outro papel para esta proteína está na função cardíaca, uma vez que em modelos de camundongos transgênicos

ocorre o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda. Mais ainda, estes animais apresentam recuperação diminuída da função cardíaca quando submetidos a um insulto isquêmico. Estes dois aspectos evidenciam um importante papel desta proteína na função cardíaca normal (19).

Em sentido inverso do que foi discutido até aqui, o *knock-out* de proteínas inibitórias envolvidas na regulação da transdução do sinal insulínico determina maior sensibilidade à insulina, e por vezes hipoglicemia. Desta forma, drogas que através de seu mecanismo de ação tivessem a capacidade de promover a inibição destes mecanismos regulatórios poderiam ser úteis na terapêutica farmacológica de pacientes resistentes à insulina. Entre estas enzimas, que quando inibidas melhoram a resposta à ação da insulina, estão a tirosina fosfatase (Ptp1b), as sub-unidades regulatórias da enzima PI3K e a c-Jun quinase amino-terminal. Estão também entre as substâncias capazes de mediar aumento da sensibilidade à insulina, os fatores de transcrição Foxo 1, C/EBP β , Jnk1 e IKK β e os salicilatos (17).

Modelos experimentais de resistência à insulina secundária à hipertensão arterial

O rato espontaneamente hipertenso (SHR) é o modelo experimental de hipertensão arterial que mais se assemelha ao desenvolvimento da hipertensão humana, incluindo a presença dos distúrbios do metabolismo da glicose comumente observados em hipertensos essenciais. Nesta cepa, assim como na hipertensão essencial humana, o aumento da pressão arterial se dá de forma progressiva, e a hipertensão arterial se associa a outros fatores de risco, como a hipertrofia ventricular esquerda, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e intolerância à glicose (20,21). Cabe destacar que os animais SHR não desenvolvem obesidade, pelo menos no que se refere a aumento ponderal. Entretanto, nosso laboratório tem demonstrado que estes animais apresentam aumento da adiposidade visceral, como por exemplo um conteúdo aumentado de gordura peri-epididimal. Portanto, embora não apresentando aumento de peso, o rato SHR se constitui em um modelo de obesidade visceral que é o tipo de obesidade que mais se associa à resistência à insulina. Estudos atuais têm atribuído a resistência à insulina destes animais a uma mutação localizada no cromossomo 4 com diminuição da expressão de um gene que determina o transporte de ácidos graxos, o gene CD36 (22,23). Contrariamente, ratos SHR mutantes recentemente criados através da transfecção do gene que expressa o CD36 apresentam sensibilidade à insulina aumentada (23).

Mais ainda, especula-se que o gene CD36 seja o alvo para a ação de drogas como as tiazolidinedionas, agonistas dos receptores de proliferador de peroxissomos, e sendo portanto esta mutação a explicação para a ausência de ação da tiazolidinedionas sobre a sensibilidade de ratos SHR (22). Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado que a administração do antagonista do receptor da angiotensina II, telmisartam, além de determinar diminuição da atividade da angiotensina II, poderia ter uma atividade agonista sobre os receptores de proliferador de peroxissomos e, desta maneira, produzir um efeito ainda maior na melhora da sensibilidade à insulina (24).

Porém, grande parte da resistência à insulina verificada nos ratos espontaneamente hipertensos pode ser também atribuída a grande atividade adrenérgica verificada nestes animais. O aumento da atividade adrenérgica determina piora na sensibilidade à insulina por promover inibição direta da cadeia de transdução do receptor de insulina e conseqüentemente determinar menor translocação do GLUT4, determinando desta maneira a hiperinsulinemia (25).

Cabe ressaltar que ambos, maior atividade adrenérgica e hiperinsulinemia, na situação de resistência à insulina, têm papel sinérgico na retenção hidrossalina e aumento da resistência periférica total (26). A menor produção de óxido nítrico e maior produção de endotelina, secundárias à hiperinsulinemia, também contribuem para a vasoconstrição dos SHR (27). Do mesmo modo, a maior produção de espécies reativas de oxigênio também tem sido aventada como elo entre a hipertensão e a resistência à insulina neste modelo experimental (28). Portanto, vemos que neste modelo experimental de hipertensão arterial, à semelhança da hipertensão humana, existe uma inter-relação grande entre a menor ação da insulina e o aumento da pressão arterial.

Um segundo modelo de resistência à insulina, descrito como secundário à hipertensão arterial, é o modelo Dahl-sal sensível, onde a administração de sobrecarga salina também pode determinar resistência à insulina associada com a exacerbação da expressão de elementos da cascata da transdução da insulina como a PI3 kinase e o Akt. Ressalta-se que, neste modelo experimental, a administração de uma dieta rica em potássio determina melhora na sensibilidade à insulina (29).

A administração de dieta rica em potássio também tem sido de interesse do nosso laboratório experimental. Assim, observamos que a suplementação de potássio na dieta, quando utilizada em ratos espontaneamente hipertensos e com hipertensão *borderline* (cruzamento do macho SHR e fêmea Wistar nor-

motensa), determinou diminuição significativa da hipertensão arterial e produziu melhora na sensibilidade à insulina avaliada através do teste de tolerância oral à glicose. A dieta rica em potássio também determinou diminuição na adiposidade visceral nos modelos de ratos espontaneamente hipertensos (30), podendo este efeito explicar, pelo menos em parte, a melhora da sensibilidade à insulina observada.

Um modelo experimental que concilia hipertensão arterial e obesidade clássica (aumento ponderal) é o rato Koletsky ou SHROB, um rato hipertenso e obeso, com hipertrigliceridemia, hiperleptinemia e resistência à insulina (31). Neste modelo, assim como em outros modelos onde se verifica hiperleptinemia, tem se associado o papel da leptina em determinar aumento dos níveis pressóricos através da estimulação do sistema nervoso simpático (aumento da responsividade vascular à noradrenalina, além de potencializar o efeito pressor da angiotensina II e da insulina (32).

Modelos induzidos de resistência à insulina

A utilização de modelos experimentais induzidos permite, através de uma situação particular, estudar a fisiopatologia da resistência à insulina associada à hipertensão arterial e obesidade.

Um exemplo importante de situação experimental que permite avaliar o papel de peptídeos vasoativos e na fisiopatologia da resistência à insulina, foi realizado em nosso laboratório. Assim, observamos que o bloqueio de prostaglandinas, por indometacina, da síntese de óxido nítrico, através da inibição aguda de sua síntese, da bradicinina, através do icatibant ou dos canais de potássio ATP-sensíveis, determina diminuição da sensibilidade à insulina de ratos Wistar normotensos e normoglicêmicos (33) que foi avaliada através da medida do *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico (34), demonstrando, deste modo, que estes peptídeos vasodilatadores participam intimamente dos mecanismos de ação da insulina. Portanto, situações que cursem com diminuição da ação destes peptídeos, como por exemplo a própria hipertensão arterial, podem apresentar diminuição da sensibilidade à insulina.

Por outro lado, administração de alguns hormônios tais como a somatotropina e de glicocorticóides (35) também pode acompanhar-se de resistência à insulina.

Assim, administração de glicocorticóides a ratos Wistar determina resistência à insulina, hipertensão arterial e aumento da atividade geral do sistema nervoso simpático, seja por maior concentração plasmática ou maior responsividade a bloqueios farmacológi-

cos, e hipertrofia ventricular esquerda. Em trabalho de nosso laboratório, observamos que o exercício físico em esteira rolante foi capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, diminuir a pressão arterial e determinar diminuição da atividade simpática de ratos com resistência à insulina induzida pela administração semanal de glicocorticóides (36).

Um outro modelo, onde a atividade adrenocortical está envolvida na produção de resistência à insulina, é o modelo da indução de obesidade pela administração neonatal de monoglutamato de sódio (modelo MSG), uma substância neurotóxica que, quando administrada no período neonatal a ratos, ainda com a barreira hemato-encefálica não formada, determina lesão do núcleo arqueado do hipotálamo, atingindo também os órgãos circunventriculares. Os animais MSG são normofágicos, têm menor produção de GH, hipercorticosteronemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, resistência à insulina, menor atividade da proteína translocadora de glicose GLUT-4, menor atividade do tecido adiposo marrom e maior deposição de gordura visceral (37).

Em nosso laboratório, realizamos a sobreposição do modelo de resistência à insulina e hipertensão arterial dos SHRs com o modelo de resistência à insulina e obesidade visceral MSG e obtivemos um animal hipertenso, mais resistente à insulina que os dois modelos isoladamente e com obesidade visceral, tornando-se um modelo experimental bastante útil, pois possui todos os componentes da síndrome metabólica. Nestes animais, o tratamento com metformina, mas não com pioglitazona, melhora a sensibilidade à insulina, diminui a pressão arterial de cauda e reduz o conteúdo de gordura visceral. Cabe ressaltar que este animal é diferente do rato espontaneamente hipertenso e obeso de Kolesty, SHR-Ob (38), pois não apresenta aumento ponderal, e sim um importante aumento de deposição visceral de gordura.

Finalmente, a indução de resistência à insulina também pode ser obtida por mudança no padrão dietético. A administração de uma dieta rica em frutose (35% da dieta), que vem sendo amplamente utilizada como adoçante de bebidas, em doces no lugar da sacarose, inicia uma cadeia de eventos metabólicos, o que pode levar a hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina e promover elevação da pressão arterial. A fisiopatologia dos distúrbios metabólicos induzidos por sobrecarga de frutose deve-se principalmente à inibição da enzima fosfofrutoquinase, o que leva à inibição da via glicolítica (39). Ratos da cepa SHR parecem ter maior susceptibilidade a este modelo experimental, enquanto que animais

Wistar apresentam menor susceptibilidade. A administração de vitaminas, antioxidantes e extratos fenólicos tem conseguido, de maneira eficaz, reverter a hipertensão arterial e o distúrbio metabólico induzido por excesso de frutose (39-41).

Apesar de todos os modelos experimentais citados acima caracterizarem um aspecto importante da resistência à insulina e obesidade, o modelo que mais se assemelha a grande parte da obesidade humana é o modelo de obesidade exógena, onde é oferecido ao animal um maior aporte calórico, através de uma sobrecarga de carboidratos ou de gordura, isoladamente ou em associação. Esta dieta é denominada dieta "ocidentalizada", de *fast-food* ou ainda dieta cafeteria. É uma dieta de alta palatabilidade que faz com que os animais substituam a dieta padrão para roedores pela dieta cafeteria. Neste modelo experimental, acrescenta-se, ou associa-se, à ração padrão substâncias altamente calóricas que variam de acordo com os diferentes grupos de pesquisa, como bacon ou banha, castanhas, leite condensado, refrigerantes, chocolate, amendoim, guloseimas etc. Esta dieta produz um incremento de peso corporal total de aproximadamente 30–40% ao final de 12 semanas de estudo, além de produzir aumento significativo na quantidade de gordura visceral e apresentar resistência à insulina e hiperleptinemia (42). A manutenção de dieta de alto conteúdo calórico por um longo período faz com que os animais venham a desenvolver, além da obesidade visceral, elevação da pressão arterial (43). Conforme já exposto, uma das prováveis causas do desenvolvimento de hipertensão arterial neste modelo decorre da estimulação do sistema nervoso simpático, ativado pela insulina e leptina, porém não se descarta a hipótese da hipertensão ser secundária ao aumento da produção de endotelina, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diminuição da síntese de óxido nítrico ou aumento da produção de espécies livres de oxigênio (44). Em nosso laboratório, mostramos que a associação de obesidade neuroendócrina, produzida pela administração neonatal de monoglutamato de sódio (MSG), com a dieta de cafeteria produz um animal ainda mais resistente à insulina e com aumento ainda maior da gordura visceral (45) (figura 1). Alguns autores afirmam que a simples introdução da dieta de cafeteria, mesmo sem alteração no peso corporal, determina alterações no metabolismo glicídico, lipídico e na função endotelial (46). A associação da dieta de cafeteria a ratos prenhes produz também um quadro semelhante ao diabetes gestacional com diminuição da responsividade a agentes vasodilatadores (47). A retirada da dieta cafe-

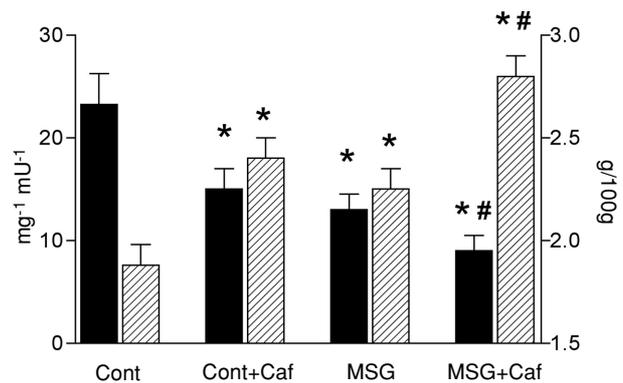


Figura 1. Índice de sensibilidade à insulina ($\text{mg}^{-1}\text{mU}^{-1}$) (barras cheias) e gordura epididimal relativa ($\text{g}/100\text{g}$) (barras tracejadas) de ratos Wistar normotensos (cont) e com obesidade neuroendócrina (MSG), que receberam ração padrão ou dieta cafeteria (Caf). Nota-se que a associação dos dois modelos de obesidade produz um animal com maior resistência à insulina e gordura visceral do que os dois modelos isolados de obesidade (* $p < 0,05$ vs controle; # $p < 0,05$ vs Cont+Caf e MSG).

teria (48) e a adição de exercício físico (49) são algumas manobras que determinam melhora na sensibilidade à insulina de ratos obesos e resistentes à insulina, à semelhança do que se observa na obesidade humana.

Em conclusão, inúmeros modelos experimentais de resistência à insulina, obesidade e hipertensão são disponíveis, e quando utilizados isoladamente ou em associação são muito úteis na avaliação de aspectos fisiopatogênicos, fisiopatológicos e terapêuticos da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

- Zanella MT, Kohlmann Jr. O, Ribeiro AB. Treatment of obesity hypertension and diabetes syndrome. **Hypertension** 2001;38(3Pt2):705-8.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. **Lancet** 2005;16-22;365:1415-28.
- Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. **J Clin Invest** 2000;106:459-65.
- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. **J Clin Invest** 2000;106:165-9.
- Bhanot S, McNeill JH. Insulin and Hypertension, a casual relationship? **Cardiovascular Res** 1996;31:212-21.
- Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: Evidence from agouti yellow obese mice. **Diabetes** 2002;51:439-42.

7. Kose H, Moralejo DH, Ogino T, Mizuno A, Yamada T, Matsumoto K. Examination of OLETF-derived non-insulin-dependent diabetes mellitus QTL by construction of a series of congenic rats. **Mamm Genome** 2002;13:558-62.
8. Shaw AM, Irani BG, Moore MC, Haskell-Luevano C, Millard WJ. Ghrelin-induced food intake and growth hormone secretion are altered in melanocortin 3 and 4 receptor knockout mice. **Peptides** 2005;26:1720-7.
9. Plum L, Wunderlich FT, Baudler S, Krone W, Bruning JC. Transgenic and knockout mice in diabetes research: Novel insights into pathophysiology, limitations, and perspectives. **Physiology (Bethesda)** 2005;20:152-61.
10. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martinez A. Genetics of obesity. **Rev Nutr** 2004;17/3:327-38.
11. Munzberg H, Myers Jr. MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. **Nat Neurosci** 2005;8:566-70.
12. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway - a link between adipose tissue mass and central neural networks. **Horm Metab Res** 1996;28:619-32.
13. Keen Rhinehart E, Kalra SP, Kalra PS. Neuropeptidergic characterization of the leptin receptor mutated obese Koletsy rat. **Regul Pept** 2004;119(1-2):3-10.
14. Kanemoto N, Hishigaki H, Miyakita A, Oga K, Okuno S, Tsuji A, et al. Genetic dissection of "OLETF", a rat model for non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Mamm Genome** 1998;9:419-25.
15. Sone H, Takahashi A, Iida K, Yamada N. Disease model: Hyperinsulinemia and insulin resistance. Part B - polygenic and other animal models. **Trends Mol Med** 2001;7:373-6.
16. Accili D, Drago J, Lee EJ, Johnson MD, Cool MH, Salvatore P, et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. **Nat Genet** 1996;12:106-9.
17. Nandi A, Kitamura Y, Kahn CR, Accili D. Mouse models of insulin resistance. **Physiol Rev** 2004;84:623-47.
18. White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. **Diabetologia** 1997;40(suppl 2):S2-17.
19. Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. **J Clin Invest** 2001;108:655-9.
20. Pravenec M, Zidek V, Landa V, Simakova M, Mlejnek P, Kazdova L, et al. Genetic analysis of "metabolic syndrome" in the spontaneously hypertensive rat. **Physiol Res** 2004;53(suppl 1):S15-22.
21. Gouveia LM, Kettelhut IC, Foss MC. Abnormalities of glucose metabolism in spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res** 2000;33:1357-62.
22. Qi N, Kazdova L, Zidek V, Landa V, Kren V, Pershad Singh HA, et al. Pharmacogenetic evidence that cd36 is a key determinant of the metabolic effects of pioglitazone. **J Biol Chem** 2002;277:48501-7.
23. Sone H, Suzuki H, Takahashi A, Yamada N. Disease model: Hyperinsulinemia and insulin resistance. Part A - targeted disruption of insulin signaling or glucose transport. **Trends Mol Med** 2001;7:320-2.
24. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: Telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. **Acta Diabetol** 2005;42(suppl 1):S9-16.
25. Chiappe de Cingolani GE, Caldiz CI. Insulin resistance and GLUT-4 glucose transporter in adipocytes from hypertensive rats. **Metabolism** 2004;53:382-7.
26. Corry DB, Tuck ML. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. **Curr Hypertens Rep** 1999;1:119-26.
27. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2005;289:H813-22.
28. de Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, El Midaoui A, Laplante MA, et al. Oxidative stress in hypertension. **Clin Exp Hypertens** 2004;26(7-8):593-601.
29. Ogiwara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. **Hypertension** 2002;40:83-9.
30. Cesaretti M, Ginoza M, Shiguehara F, Kohlmann N, Tavares A, Zanella M, et al. Oral potassium overload reduces blood pressure and improves glucose metabolism in spontaneously hypertensive rats (SHR). **J Hypertens** 2000;18(suppl 4):S23.
31. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. **Hypertension** 2005;45:9-14.
32. Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2004;13:215-23.
33. Kohlmann Jr. O, Neves FA, Ginoza M, Tavares A, Cesaretti ML, Zanella MT, et al. Role of bradykinin in insulin sensitivity and blood pressure regulation during hyperinsulinemia. **Hypertension** 1995;25:1003-7.
34. Neves CRS, Ginoza M & Cesaretti MLR. Bradykinin-induced (BK) improvement in insulin sensitivity: A role for the potassium (K⁺) channel. **Hypertension** 2004;37:1028.
35. Moreno G, Perello M, Camihort G, Luna G, Console G, Gaillard RC, et al. Impact of transient correction of increased adrenocortical activity in hypothalamus-damaged, hyperadipose female rats. **Int J Obes (Lond)** 2005;(Epub ahead of print).
36. Lima MDA, Ginoza M, Tavares A, Dufloth D, Michelin L, Ribeiro A, et al. Methylprednisolone induced hypertension in rats - a role for diminished insulin sensitivity. **Kidney Int** 1994;46:1740.
37. Hirata AE, Andrade IS, Vaskevicius P, Dolnikoff MS. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Braz J Med Biol Res** 1997;30:671-4.
38. Ferreira C, Cesaretti M, Ginoza M, Zanella M, Ribeiro A, Kohlmann O. Insulin sensitizers drugs administration to a rat model of the metabolic syndrome: Effects upon glucose metabolism and blood pressure. **J Hypertens** 2005;23(suppl 2):S238.

-
39. Vasdev S, Longerich L, Gill V. Prevention of fructose-induced hypertension by dietary vitamins. **Clin Biochem** 2004;37:1-9.
40. Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. **Atherosclerosis** 2005;179:43-9.
41. Al-Awwadi NA, Bornet A, Azay J, Araiz C, Delbosc S, Cristol JP, et al. Red wine polyphenols alone or in association with ethanol prevent hypertension, cardiac hypertrophy, and production of reactive oxygen species in the insulin-resistant fructose-fed rat. **J Agric Food Chem** 2004;52:5593-7.
42. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension** 2004;43:41-7.
43. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. **Curr Pharm Des** 2004;10:3621-37.
44. da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. **Hypertension** 2004;43:383-7.
45. Pastore A, Cesaretti M, Ginoza M, Voltera A, Zanella MT, Ribeiro AB, et al. Effects of neuroendocrine and diet-induced obesity and its association, on glucose metabolism of Wistar rats. **Int J Obesity** 2004;28:S87.
46. Naderali EK, Pickavance LC, Wilding JP, Williams G. Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight. **Clin Sci (London)** 2001;100:635-41.
47. Holemans K, Caluwaerts S, Poston L, Van Assche FA. Diet-induced obesity in the rat: A model for gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol** 2004;190:858-65.
48. Naderali EK, Fatani S, Williams G. Chronic withdrawal of a high-palatable obesity-inducing diet completely reverses metabolic and vascular abnormalities associated with dietary-obesity in the rat. **Atherosclerosis** 2004;172:63-9.
49. Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Kruger N, et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. **Life Sci**. 2005;76:1553-73.

Endereço para correspondência:

Mario Luis Ribeiro Cesaretti
Disciplina de Nefrologia - UNIFESP-EPM
Rua Botucatu 740
04023-900 São Paulo, SP
Fax: (11) 5573-9652
E-mail: cesaretti@nefro.epm.br