

## **Efecto del Glutamato Monosódico (GMS) sobre la adiposidad visceral en ratas en crecimiento con dietas enriquecidas con GMS.**

**Agustina Sarquis**

*Laboratorio de Investigaciones Fisiológicas Experimentales (LIFE)*

Área temática: Ciencias de la Salud

Sub-área: Nutrición

Directora: Stella Mahieu, Co-directora: María del Carmen Contini

### **INTRODUCCIÓN**

El ácido glutámico (glutamato) es un aminoácido no esencial que se utiliza en el organismo para la síntesis de proteínas. Entre sus principales funciones se destaca su acción como neurotransmisor excitador a nivel del sistema nervioso central (SNC) que puede llegar a transformarse en neurotóxico a concentraciones elevadas produciendo degeneración y muerte neuronal en ciertas regiones cerebrales (Hinoi y col. 2004).

La excitotoxicidad del glutamato (GLU) está íntimamente vinculada a la presencia de receptores, fundamentalmente a la sobreexcitación de los ionotrópicos. La neurotoxicidad inducida por la sobreexcitación de receptores glutamatérgicos ha sido vinculada con diversas enfermedades degenerativas así como la excitotoxicidad observada por la ingestión del glutamato bajo la forma de sales monosódicas cuando son consumidas en altas concentraciones (Choudhary y col. 1996).

Existen evidencias que muestran la distribución de diferentes receptores para Glu en tejidos periféricos neurales y no neurales (Gill and Pulido 2001). Algunas de estas localizaciones son corazón, riñón, hígado, pulmón, ovarios, testículos y glándulas paratiroides. En estos tejidos los receptores Glu pueden ser importantes para mediar funciones cardio-respiratorias, renales, endócrinas y reproductivas (Hinoi y col. 2004; Gill y col. 2001; Parisi y col., 2009).

Se ha demostrado que la administración de glutamato monosódico provoca hiperfagia y aumento del consumo de energía (De Campos y col., 2007), comprobándose en nuestro laboratorio alteración en el metabolismo de los carbohidratos y resistencia a la insulina. También se observó que la administración de altas concentraciones de GMS, induce estrés oxidativo en diferentes órganos como cerebro, hígado y riñón, efecto que es revertido por la presencia de antioxidantes (Pavlovic y col., 2007).

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño y la formación de nuevos adipocitos, siendo la base para la clasificación de obesidad por hipertrofia e hiperplasia. La obesidad hipertrófica se caracteriza por un aumento en la cantidad de grasa en los adipocitos y la obesidad hiperplásica corresponde a una forma clínica de larga duración en la que el número de adipocitos es mayor, así como la cantidad de grasa que contienen (Yamileth Marcano y col., 2006).

### **OBJETIVOS**

- Evaluar los aspectos bioquímicos y funcionales del tejido adiposo que podrían jugar un rol clave en la dislipemia e insulino-resistencia inducida por administración crónica de GMS.
- Estudiar la asociación de los cambios funcionales del tejido adiposo con la actividad oxidativa.

Proyecto en que se enmarca el trabajo: "Efectos de la administración oral del glutamato monosódico sobre el sistema nervioso y tejidos periféricos". CAI+D 2011. Código: 501 201 101 00372. Res CS 205/13. Directora: Dra. María del Carmen Contini.

## METODOLOGÍA

Se utilizaron ratas blancas cepa Wistar, obtenidas por endocria y mantenidas en bioterio con condiciones estables de temperatura, humedad y ciclo luz-oscuridad (12:12 h). Se trabajó con dos grupos de ratas a partir del destete: tratadas con GMS (n=6) en forma oral (3 g/100 g de alimento administrado con queso untado de bajas calorías y 1% en el agua de bebida) y controles (n=5) donde se reemplazó GMS por una cantidad equimolar de NaCl. En ambos grupos, semanalmente y al finalizar el tratamiento, se verificó la variación del peso y la talla. A las 12 semanas de tratamiento se registró la presión arterial por método no invasivo, obteniéndose la presión sistólica, diastólica, y la presión arterial media (PAM). Al concluir los 4 meses de tratamiento, ratas de los 2 grupos, se pesaron y anestesiaron con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg de peso corporal). Se obtuvo sangre por punción intracardiaca para la determinación en suero de diferentes parámetros. Se removieron y pesaron los tejidos adiposos (epididimal, retroperitoneal y omental). A partir de los mismos se calculó el índice de adiposidad visceral (IAV). Una porción de tejido adiposo se utilizó para estudios histológicos y el resto se mantuvo a - 80°C hasta su procesamiento, para determinar parámetros de estrés oxidativo.

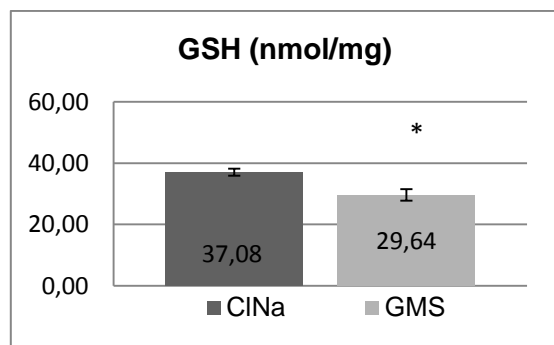
## RESULTADOS

No hubo variación significativa del peso corporal entre ambos grupos ni en las variables antropométricas: ganancia de peso, índice de Lee e IMC. La PAM de ambos grupos no mostró diferencias significativas, pero resultó elevado respecto a ratas sin ningún tratamiento. No se observaron cambios en los depósitos de tejido adiposo (IAV). Los parámetros séricos del perfil lipídico, fueron significativamente superiores en GMS vs CNa (Tabla 1). El estudio de adipocitos en tejido epididimal mostró un aumento significativo del número de adipocitos en el grupo GMS, sin cambios en el área, diámetro y volumen de los mismos (Tabla 2).

Tabla 1. Perfil lipídico de los grupos CNa y GMS al finalizar el tratamiento.

	CNa	GMS
Colesterol total (mmol/l)	0.39 ± 0.06	0.55 ± 0.03*
HDL- Colesterol (mmol/l)	0.16 ± 0.01	0.35 ± 0.04*
Triglicéridos (mmol/l)	0.86 ± 0.05	1.24 ± 0.04*

Valores expresados como Media ± ESM. (\*) diferencia significativa respecto al grupo CNa p<0.05. n= 6 por grupo.



En relación a los marcadores del estrés oxidativo aunque la LPO y la enzima antioxidante SOD no experimentaron variaciones, el antioxidante no enzimático GSH se redujo significativamente en tejido adiposo por efecto del tratamiento con GMS (Gráfico 1).

Figura 1. Niveles de GSH en homogenados de tejido adiposo al finalizar el tratamiento. Valores expresados como Media ± ESM. (\*) Diferencia significativa respecto al grupo CNa p<0.05

Tabla 2. Medidas de las células de tejido adiposo epididimal en los dos grupos al finalizar el tratamiento.

Tejido adiposo epididimal	CINa	GMS
Diámetro adipocito ( $\mu\text{m}$ )	37,24 $\pm$ 0,66	37,44 $\pm$ 0,27
Área adipocito( $\mu\text{m}^2$ )	4620,4 $\pm$ 166,6	4591,5 $\pm$ 133,7
Volumen adipocito (picolitros)	257,9 $\pm$ 14,5	248,4 $\pm$ 11,1
Nº de adipocitos / por campo)	50,33 $\pm$ 3,31	74,75 $\pm$ 5,23(*)

Valores expresados como Media  $\pm$  ESM. (\*) diferencia significativa respecto al grupo CINa  $p < 0.05$

En las microfotografías de tejido adiposo epididimal de las ratas NaCl, puede observarse que el tamaño y morfología de los adipocitos es uniforme, y el estroma no presenta ningún tipo de engrosamiento. No se observa desarrollo de hiperplasia ni aumento del estroma del tejido adiposo (Figura 2).

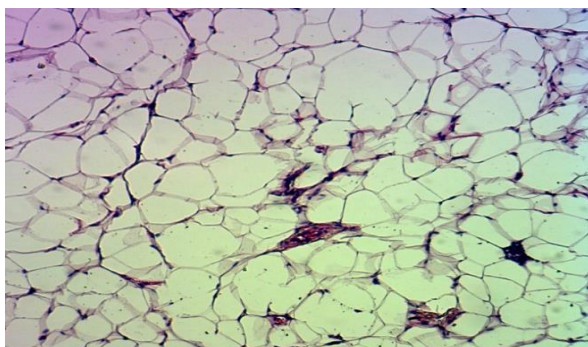


Fig. 3 Microfotografía tejido adiposo epididimal ratas GMS.

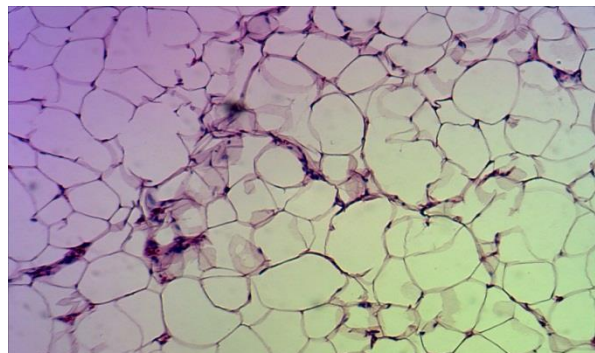


Fig. 2 Microfotografía tejido adiposo epididimal ratas NaCl.

En el tejido adiposo epididimal de las ratas GMS (Fig. 3), se pueden ver adipocitos de diversos tamaños y formas, lo que podría indicar hiperplasia de los mismos. Además puede observarse claramente un aumento del estroma en dicho tejido.

Los resultados obtenidos se analizaron con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versión 17.0), las diferencias estadísticas entre las medidas de los parámetros estudiados entre grupos fueron analizadas mediante la prueba t de student.

## CONCLUSION

Los resultados muestran que el grupo GMS no modificó su peso corporal, ni los índices de Lee e IMC respecto al grupo control coincidiendo con los hallazgos de Maluly y col, 2013. Otros estudios indican reducción del peso corporal (Kondho y Torii 2008), siendo contradictorios según diferentes modelos experimentales (Contini y col. 2012). Los dos grupos de ratas desarrollan hipertensión, comparados con animales de igual edad sin tratamiento, lo que podría estar relacionado a la mayor ingesta de sodio y por lo tanto a una mayor retención de agua.

La dieta con GMS incrementa marcadamente los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y HDL colesterol. Respecto al tejido adiposo epididimal, a pesar de que el IAV no mostró diferencias significativas y no hubo un aumento del tamaño de los adipocitos por efecto de GMS, se comprobó un aumento significativo del número de células. La hiperplasia estuvo acompañada con un incremento del estroma, indicador de daño

oxidativo. Collison y col (2009) encontraron una hipertrofia marcada en adipocitos de ratones, pero el tratamiento fue más prolongado. Se podría especular que GMS induciría en primer lugar una diferenciación de los adipocitos, desencadenándose luego la hipertrofia. No hubo aumento de la LPO, ni cambios en la actividad de SOD, pero sí una reducción significativa de GSH. Este descenso que precede a un aumento de la adiposidad total, podría estar contrarrestado por la actividad de las enzimas antioxidantes. Posiblemente se requiera un periodo más prolongado de tratamiento para inducir hipertrofia celular y aumentar el estrés oxidativo.

En conclusión, la adición de GMS en la dieta de ratas durante el periodo de crecimiento y por 16 semanas indujo aumento de los lípidos en circulación, e hiperplasia de los adipocitos, con solo una alteración en los parámetros del estrés oxidativo estudiado. No obstante, ante los resultados tan contradictorios existentes en la bibliografía y el consumo cada vez mayor del aditivo estudiado, es importante continuar los estudios con dosis más elevadas y periodos más prolongados.

### BIBLIOGRAFIA BASICA

- **Choudhary P., Malik V.B., Puri S., Ahluwalia P.** 1996. Studies on the effects of monosodium glutamate on hepatic microsomal lipid peroxidation, calcium, ascorbic acid and glutathione and its dependent enzymes in adult male mice. *Toxicol Lett.* 89: 1149-1153.
- **Collison KS, Maqbool Z, Saleh SM, Inglis A, Makhoul NJ, Bakheet R, Al-Johi M, Al-Rabiah R, Zaidi MZ, Al-Mohanna FA.** 2009. Effect of dietary monosodium glutamate on trans fat-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J. Lipid Res.* 50: 1521-1537
- **Contini M. del C., Millen N., Mahieu S.** 2012. Antropometría, metabolismo y estado oxidativo en ratas hembras con obesidad inducida por glutamato monosódico oral. *FABICIB* 16:48-60.
- **De Campos K.E, Sinzato Y.K., De Paula Pimenta W., Vieira Cunha Rudge M., Damasceno D.C.** 2007. Effect of maternal obesity on diabetes development in adult rat offspring. *Life Sciences* 81:1473–1478.
- **Gill, S. & Pulido, O.** 2001. Glutamate receptors in peripheral tissues: current knowledge, future research and implications for toxicology. *Toxicol Pathol.* 29:208-223.
- **Hinoi, E.; Takeda, T.; Ueshima, T.; Tsuchihashi, Y. & Yoneda, Y.** 2004. Glutamate signaling in peripheral tissues. *Eur J Biochem.* 271:1-13.
- **Kondoh T, Torii K.** 2008. MSG intake suppresses weight gain, fat deposition and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats. *Physiology & Behavior.* 95:135-144.
- **Maluly HDB, Areas MA, Borelli P, Reyes FGR.** 2013. Evaluation of biochemical, hematological and histological parameters in non diabetic and diabetic Wistar rats fed with monosodium glutamate. *Food and Nutrition Sciences.* 4: 66-76.
- **Ortiz G.G., Bitzer-Quintero O.K., Beas Zárate C., Rodríguez-Reynoso S., Larios-Arceo F., Velásquez Brizuela I.E., Pacheco-Moises F., Rosales-Corral S.A.** 2006. Monosodium glutamate-induced damage in liver and kidney: a morphological and biochemical approach. *Biomedicina & Pharmacotherapy.* 60:86-91.
- **Parisi E., Almadén Y., Ibarz M., Panizo S., Cardús A., Rodríguez M., Fernández E., Valdivielso J.M.** 2009. N-methyl-D-aspartate receptors are expressed in rat parathyroid gland and regulate PTH secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 296:1291–1296.
- **Pavlovic V., Pavlovic D., Kocic G., Sokolovic D., Tatjana J. S., Cekic S., Dragana V.** 2007. Effect of monosodium glutamate on oxidative stress and apoptosis in rat thymus. *Mol cell biochem.* 303:161-166.
- **Populin T., Moret S., Truant S., Conte LS.** 2007. A survey on the presence of free glutamic acid in foodstuffs, with and without added monosodium glutamate. *Food Chemistry.* 104:1712–1717.
- **Yamileth M., Torcat J., Ayala L., Verdi B., Lairat C., Maldonado M., De Vegas J.** 2006. Funciones endocrinas del tejido adiposo.