

Janaína Barduco Garcia

**PERFIL NOTURNO DA SÍNTESE DE MELATONINA NA GLÂNDULA
PINEAL DE RATOS COM OBESIDADE HIPOTALÂMICA INDUZIDA PELO
GLUTAMATO MONOSSÓDICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof^a. Dr^a. Solange Castro Afeche

Versão original

São Paulo
2014

RESUMO

GARCIA, J. B. **Perfil noturno da síntese da melatonina na glândula pineal de ratos com obesidade hipotalâmica induzida pelo glutamato monossódico.** 2014. 94f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A glândula pineal, através da secreção rítmica do hormônio melatonina, tem a função de um temporizador do meio interno. Pela sua característica de ser sintetizada exclusivamente no período noturno a melatonina regula diversos sistemas fisiológicos, adaptando-os às exigências de cada momento do dia. Dessa forma, a melatonina influencia o sono, o sistema imunológico, a função cardiovascular, o metabolismo de carboidratos, entre outros. O objetivo deste trabalho foi o de analisar o perfil noturno da síntese de melatonina na glândula pineal de ratos, em diferentes idades, tratados com glutamato monossódico (MSG) no período neonatal. Este tratamento induz um quadro de obesidade hipotalâmica no animal adulto, associado a um déficit no crescimento e resistência insulínica. Ratos Wistar, machos e fêmeas, receberam injeções de MSG (4mg/g/dia) ou de solução salina (0,9%) do segundo ao oitavo dia pós-natal. Foram avaliados o peso corporal, o comprimento naso-anal e o peso dos tecidos adiposos retroperitoneal e periepídídimo. O perfil noturno da melatonina e da atividade da enzima AANAT foi analisado, bem como o GTT e o ITT. O tratamento com MSG induziu um aumento significativo no peso dos tecidos adiposos, caracterizando o quadro de obesidade. No entanto, não houve aumento de peso corporal, devido a uma redução do tamanho desses animais. Os animais obesos não apresentaram hiperglicemia, nem houve alteração na tolerância à glicose quando avaliada pelo GTT, mas sim na sensibilidade à insulina, avaliada pelo ITT, com resistência insulínica associada à obesidade. A ritmicidade da síntese de melatonina pela glândula pineal foi preservada, mas houve um aumento da melatonina no ZT 15 induzido pelo MSG que foi observado em machos e fêmeas a partir de 3 meses de idade. A avaliação da atividade da AANAT mostrou o mesmo aumento no ZT 15, o que explicaria o aumento encontrado na síntese de melatonina. Diferentemente do que é conhecido da literatura onde obesidade, diabetes e síndrome metabólica estão associados a uma redução na síntese de melatonina, neste modelo de obesidade induzida pelo MSG neonatal foi observado o aumento da síntese de melatonina. As alterações na síntese de melatonina parecem decorrer da lesão hipotalâmica do núcleo arqueado e áreas próximas, com a redução de NPY no núcleo PVH ou na glândula pineal. Poderiam ser devidas, ainda, a um aumento da insulina ou da noradrenalina na glândula.

Palavras-chave: Glutamato Monossódico. Síndrome Metabólica. Obesidade Hipotalâmica. Melatonina. AANAT.

ABSTRACT

GARCIA, J. B. **Nocturnal profile of melatonin synthesis in the pineal gland of rats with hypothalamic obesity induced by monosodium glutamate.** 2014. 94 p. Masters thesis (Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

The pineal gland synthesizes the hormone melatonin exclusively at night. Melatonin is a temporal synchronizer of the physiological systems, adapting the organisms to the diurnal environmental changes. Melatonin regulates the sleep-wake cycle, immunological system, cardiovascular function, carbohydrate metabolism, among others. The purpose of this work was to analyze the effects of neonatal monosodium glutamate (MSG) administration on the nocturnal profile of melatonin synthesis in the rat pineal gland, in different ages. Neonatal MSG induces hypothalamic obesity in the adult in association with impaired growth and insulin resistance. Wistar rats, males and females, were injected neonatally with MSG (4mg/g/day) or saline solution (0.9%) from the second to eighth post-natal day. Body weight, naso-anal length and weight of retroperitoneal and periepididymal adipose tissues were evaluated. Nocturnal melatonin and AANAT activity profiles and GTT and ITT were also analyzed. It was observed the typical obesity in consequence of neonatal MSG treatment, with a great increase in adipose depots without increase in body weight. This is due to a reduced body length which occurs in consequence of growth hormone impairment. MSG group was not hyperglycemic, nor showed glucose intolerance that was evaluated by GTT. However, ITT test evidenced an insulin resistance in males and females at the age of 5 months. In females insulin resistance was more precocious and occurred with 3 months of age. Melatonin synthesis was not altered in relation to circadian rhythmicity, but there was an increase in melatonin synthesis at ZT 15. The same was observed for AANAT activity, which could explain the melatonin synthesis alterations. Diabetes, metabolic syndrome and obesity are associated with a melatonin reduction. In this model of hypothalamic obesity induced by neonatal MSG there was an elevation of melatonin. Melatonin synthesis changes could be related to hypothalamic lesions, in particular of the arcuate nucleus, leading to a NPY reduction in the PVH nucleus or in the pineal gland. It is also possible that the alterations could be due to insulin or norepinephrine elevation.

Palavras-chave: Monosodium Glutamate. Metabolic Syndrome. Melatonin. Hypothalamic Obesity. AANAT.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Glândula pineal e melatonina

Em vertebrados, a glândula pineal sintetiza o hormônio melatonina exclusivamente durante o período noturno, caracterizando uma variação típica dos ritmos circadianos. Essa produção noturna de melatonina é um fato observado em todas as espécies estudadas, sejam elas diurnas ou noturnas. A glândula pineal participa na organização temporal de ritmos biológicos, atuando como mediadora entre o ciclo claro/escuro ambiental e os processos regulatórios fisiológicos, incluindo a regulação endócrina da reprodução, do metabolismo de carboidratos, dos ciclos de atividade-reposo e sono/vigília, do sistema imunológico, entre outros (CIPOLLANETO; AFECHE, 2008).

A luz é o fator ambiental predominante que controla a síntese de melatonina pela pineal. A luz durante a noite apresenta efeito supressor sobre a síntese desse hormônio (ARENDDT, 1995; IUVONE et al., 2005).

A melatonina é um hormônio que transmite informações relativas à luz ambiental sincronizando ritmos circadianos e sazonais internos que coordenam outros ritmos biológicos (FERRARI et al., 1990). Ela desempenha um importante papel na fisiologia de mamíferos agindo através dos receptores metabotrópicos MT₁ e MT₂, cada qual acoplado a um tipo de proteína G distinto (DUBOCOVICH; MARKOWSKA, 2005). A melatonina também pode agir como antioxidante através da sua absorção em células, devido à sua natureza anfifílica, que permite que ela atravesse a membrana com facilidade, ou ainda através de mecanismos de captação ativa (HARDELAND, 2013).

Existem três subtipos de receptores de melatonina acoplados à proteína G: o Mel1a (MT1), Mel1b (MT2) e o Mel1c; cujos genes são o MTNR1A, MTNR1B e MTNR1C respectivamente. Em humanos apenas são expressos os subtipos MT1 e MT2. O GPR50 é expresso apenas em mamíferos euterianos sendo ortólogo ao MTNR1C. Este heterodimeriza-se com o MTNR1A e com o MTNR1B, interferindo apenas na sinalização do MTNR1A e por não se vincular à melatonina é considerado um receptor órfão (HARDELAND, 2013).

A síntese de melatonina ocorre de forma rítmica, pois é controlada pelo relógio endógeno circadiano, sendo estimulada durante o período escuro e inibida durante o período claro (ARENDR, 1995; IUVONE et al., 2005). Nos mamíferos, o relógio circadiano central está localizado nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) do hipotálamo anterior (MOORE; LEAK, 2001), os quais regulam os níveis de RNAm da enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase (AANAT) (SHANAHAN et al., 1999), enzima passo-limitante na via de síntese da melatonina (KLEIN et al., 1970; KLEIN et al., 1978).

Os relógios circadianos apresentam ritmicidade autossustentável, sincronizando funções fisiológicas e comportamentais ao ciclo dia/noite solar (HASTINGS et al., 2003). O oscilador central ou relógio biológico transmite a ritmicidade para todo o organismo através de vias humorais e neurais eferentes (REPPERT; WEAVER, 2002) alcançando os osciladores em tecidos periféricos (KOHSAKA et al., 2007).

Sendo a luz o principal sinal ambiental para a sincronização dos NSQ, ela exerce efeitos diretos sobre os ritmos circadianos e na síntese de melatonina (HIKICHI et al., 2011). Esses ritmos endógenos são sincronizados a partir de pistas ambientais, sendo a luz a mais importante. Esta é captada pela retina (LUCASSEN et al., 2012), e é convertida em um sinal neuroendócrino pela glândula pineal (ARENDR, 1995; GOLDMAN, 2001; IUVONE et al., 2005). A transmissão desse sinal luminoso para os NSQ é feita pela via retino-hipotalâmica (ERLICH; APUZZO, 1985).

Em mamíferos, o sinal do oscilador central é transmitido para a glândula pineal através dos gânglios cervicais superiores que são a principal fonte de inervação da glândula pineal (LARSEN, 1999; MOORE; KLEIN, 1974).

Além da inervação simpática, a glândula pineal também recebe inervação parassimpática. Os neurônios parassimpáticos têm seus corpos celulares originando-se no gânglio pterigopalatino e no gânglio ótico (SIMONEAUX; RIBELAYGA, 2003).

Assim, a pineal, juntamente com a retina e os NSQ, em mamíferos, formam um sistema fotoneuroendócrino (KORF et al., 1998) responsável pela síntese e secreção de melatonina sob a influência do ciclo claro-escuro ambiental diário e sazonal (REITER, 1991). Esse hormônio, por sua vez, tem um papel importante na coordenação dos osciladores periféricos entre si e destes com o oscilador central (HARDELAND, 2012).

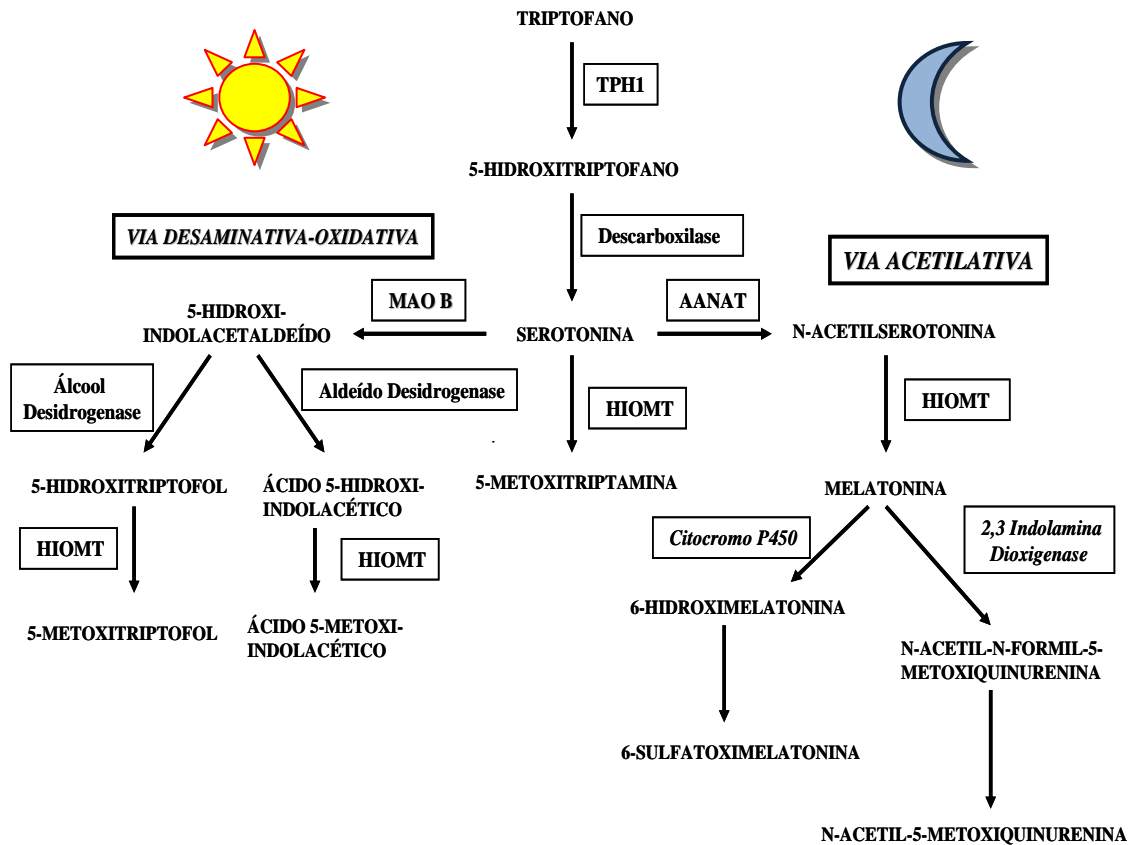
1.2 Regulação da síntese de melatonina

A melatonina é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano que é transformado em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofanohidroxilase1 (TPH1). O 5-HTP sofre uma descarboxilação catalisada pela enzima descarboxilase de l-aminoácidos aromáticos resultando na formação de serotonina (5-HT) (CIPOLLA-NETO et al., 2014). A serotonina, então, é N-acetilada pela enzima AANAT formando a N-acetilserotonina, que por sua vez é O-metilada pela enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT) para formar a melatonina (KLEIN; WELLER, 1970). A melatonina não é estocada na pineal e, portanto, a sua concentração plasmática está diretamente relacionada ao processo de síntese e secreção pela pineal (ARENDDT et al., 1985). Esse processo de síntese da melatonina está representado na Figura 1.

A AANAT limita a disponibilidade de N-acetilserotonina que será O-metilada, pela HIOMT, para formar a melatonina (KLEIN; WELLER, 1970). Sua atividade na glândula pineal aumenta à noite, durante o período de escuro, para níveis 10 a 70 vezes maiores em relação aos níveis observados durante o dia. A exposição à luz, após o início do escuro, acarreta uma rápida diminuição na atividade dessa enzima, decaindo pela metade em menos de 4 minutos. Esse bloqueio pela ação da luz ocorre através dos fotorreceptores oculares presentes nas células ganglionares da retina (KLEIN; WELLER, 1972).

O controle neural do metabolismo da glândula pineal origina-se no núcleo paraventricular do hipotálamo que se projeta para a coluna intermédio-lateral da medula torácica alta, nos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo simpático. Estes neurônios projetam-se então para os gânglios cervicais superiores, cujos neurônios pós-ganglionares chegam à glândula pineal através dos ramos carotídeos internos e nervos conários (CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2008). A Figura 2 representa as estruturas neurais envolvidas no controle da síntese de melatonina e na sincronização com o ciclo claro/escuro ambiental.

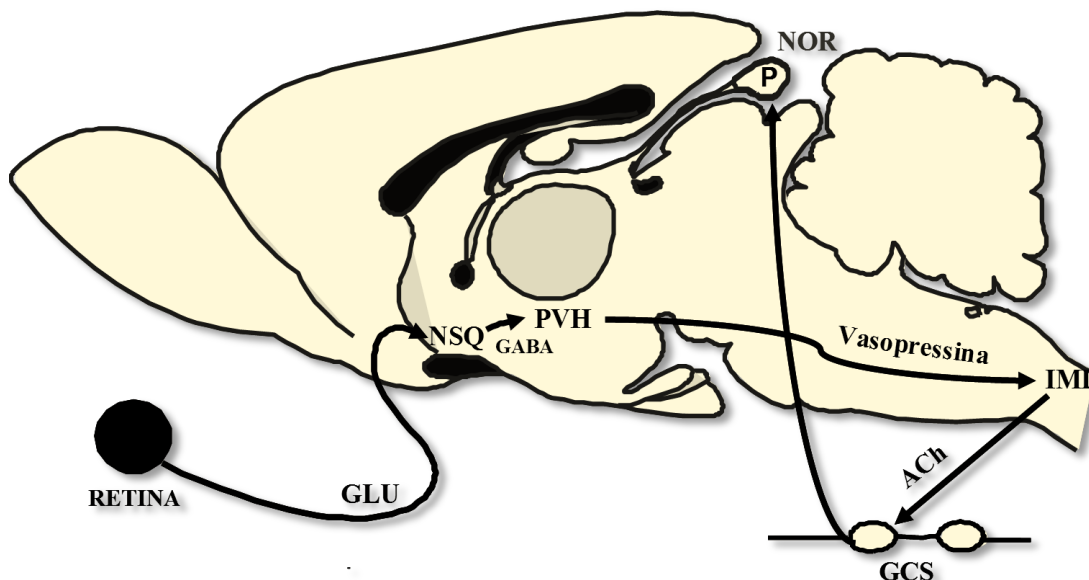
FIGURA 1 - Vias metabólicas de síntese e degradação da melatonina.



A Figura 1 representa as vias metabólicas de síntese e degradação da melatonina e de outros indóis na glândula pineal. De noite (lado direito) predomina a via acetilativa gerando melatonina. De dia (lado esquerdo) predomina a via desaminativa-oxidativa.

Fonte: Adaptado de Cipolla-Neto e Afeche, 2008.

FIGURA2-Vias neurais envolvidas no controle da síntese de melatonina pela glândula pineal do rato.



A Figura 2 representa as vias neurais envolvidas no controle da síntese de melatonina pela glândula pineal, que se inicia no PVH. A via retino-hipotalâmica, que conecta a retina aos NSQ é a responsável pela sincronização dos NSQ ao ciclo de iluminação ambiental. Estão representados também os principais neurotransmissores envolvidos. GLU: glutamato; NSQ: núcleo supraquiasmático; GABA: ácido gama-aminobutírico; PVH: núcleo paraventricular hipotalâmico; IML: coluna intermédio-lateral da medula espinhal; Ach: acetilcolina; GCS: gânglio simpático cervical superior; P: pineal; NOR: noradrenalina.

Fonte: Adaptado de Cipolla-Neto e Afeche, 2008.

A ativação da via que se inicia nos núcleos PVH induz a liberação de noradrenalina (NOR) na glândula pineal, a qual interage com receptores β -adrenérgicos para aumentar a atividade da AANAT de maneira dependente de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), o qual age como segundo mensageiro ativando a proteína quinase A (PKA) resultando por fim em um aumento da conversão de serotonina em N-acetilserotonina, molécula precursora da melatonina (KLEIN et al., 1970). Os agonistas β_1 -adrenérgicos são mais potentes em relação aos agonistas β_2 -adrenérgicos, evidenciando que os efeitos estimulatórios sobre a atividade da AANAT ocorrem principalmente pela interação da NOR com receptores do sub-tipo β_1 -adrenérgicos (PARFITT et al., 1976). A NOR também atua em receptores α_1 -adrenérgicos potencializando os efeitos β -adrenérgicos sobre a atividade da AANAT. Ambos os estímulos aumentam os níveis tanto de AMPc quanto de

GMPc(monofosfato cíclico de guanosina), sendo que o estímulo α_1 -adrenérgico é mais eficaz na elevação do GMPc e o estímulo β_1 -adrenérgico tem maior efeito sobre o AMPc (KLEIN et al., 1983).

A estimulação β -adrenérgica aumenta a quantidade de AMPc intracelular pela ativação da enzima adenilato-ciclase através de uma proteína G estimulatória (Gs) e a potencialização desse efeito pela ativação α_1 -adrenérgica envolve a ativação da fosfolipase C, através de uma proteína Gq, promovendo a hidrólise do fosfatidilinositol (PI), com a conseqüente formação de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). A ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos promove, também, um aumento da concentração do Ca^{2+} intracelular, dependente tanto do aumento do influxo de Ca^{2+} quanto da liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares pelo IP_3 (CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2008).

Esse aumento na concentração de cálcio no interior da célula é importante para aumentar os níveis de AMPc e GMPc (SUGDEN et al., 1986). O Ca^{2+} além de elevar os níveis de AMPc pela ativação da proteína quinase C (PKC) (SUGDEN et al., 1985), também potencializa os efeitos do AMPc sobre a atividade da AANAT através da fosforilação mediada pela PKC (CHOI et al., 2004; YU et al., 1993).

Isoladamente, os efeitos β -adrenérgicos sobre a atividade da AANAT são menores do que quando ambos os tipos de receptores (α e β) são ativados. Os efeitos desencadeados pelos receptores α_1 -adrenérgicos não causam, por si só, um aumento efetivo na atividade da AANAT (KLEIN et al., 1983; VANECEK et al., 1985).

Dessa maneira, a ativação da via que se inicia no núcleo PVH à noite promove a liberação de NOR, que agindo em receptores α_1 e β_1 -adrenérgicos eleva os níveis de AMPc em mais de 10 vezes. Essa ação adrenérgica estimulatória na pineal pode ser bloqueada pela ação da luz através de projeções retino-hipotalâmicas (KIM et al., 2007; ROSEBOOM et al., 1996).

A síntese de melatonina pela pineal é inibida durante o dia, quando os níveis de AMPc diminuem consideravelmente. A degradação do AMPc está ligada ao aumento da atividade da fosfodiesterase que também apresenta ritmo diário e se encontra aumentada no fim do período noturno (KIM et al., 2007).

A estimulação adrenérgica iniciada com o período escuro, eleva rapidamente os níveis de AMPc, cujo pico é alcançado em 15 minutos e depois ocorre uma queda

gradual nas próximas horas. A velocidade de aumento da atividade da AANAT é mais lenta atingindo seu pico máximo após 3 a 4 horas (KLEIN et al., 1978).

A regulação da atividade da AANAT depende tanto de mecanismos transcricionais refletindo os níveis de RNAm dessa enzima, quanto de mecanismos pós-transcricionais envolvendo síntese proteica, mas também depende de eventos pós-traducionais que envolvem ativação e inativação da AANAT, bem como sua degradação (COON et al., 1995).

A relação entre as alterações nos níveis de RNAm da AANAT e a atividade dessa enzima varia de acordo com a espécie considerada. Em ratos, a estimulação α_1 -adrenérgica sozinha eleva parcialmente os níveis de RNAm da AANAT sem alterar a fosforilação do CREB. Em humanos, a exposição à luz após ter iniciado o período escuro diminui a atividade da AANAT rapidamente sem alterar os níveis de RNAm da enzima, evidenciando uma regulação envolvendo mecanismos pós-transcricionais (KLEIN et al., 1996).

A ativação da PKA pela NOR induz a fosforilação do fator de transcrição CREB (proteína ligante ao elemento de resposta ao AMPc) em serina133. A CREB fosforilada (pCREB) se liga ao sítio CRE do gene que expressa a AANAT. A desfosforilação da pCREB por sua vez, é um mecanismo essencial para reduzir a síntese de melatonina no final do período escuro. Os níveis de pCREB atingem seu pico 30 minutos após o início do estímulo noradrenérgico, e esse momento coincide com o início do aumento dos níveis de RNAm da AANAT e posteriormente ocorre o aumento dos níveis de ICER (fator de transcrição inibitório) (KOCK et al., 2003). pCREB e ICER competem pelo sítio CRE do gene que codifica a AANAT. Em uma fase tardia do período escuro, quando os níveis de ICER estão elevados, este se liga ao sítio CRE do gene da AANAT impedindo a interação deste com o pCREB e inibindo a expressão dessa enzima (MARONDE et al., 1999). Ambos CREB e ICER são ativados pelo AMPc, ratificando a importância desse nucleotídeo cíclico induzido pela NOR no controle da transcrição e atividade da AANAT e por conseguinte na regulação da síntese e secreção de melatonina (BORJIGIN et al., 1995).

Um sistema proteolítico dependente de ubiquitina é responsável pela degradação da AANAT que, por meio de ubiquitinases, associam as ubiquitinas aos resíduos N-terminais da AANAT. A leucina presente no resíduo N-terminal parece ter papel determinante no reconhecimento pelas ubiquitinas, com a

consequente degradação da AANAT pelo sistema proteossomal (HUANG et al., 2010).

O AMPc tem um papel importante na estabilização dessa enzima através da ativação da PKA, que fosforila a AANAT prevenindo sua degradação pela proteólise proteossomal (GASTEL et al., 1998). A PKC também desempenha um papel relevante na estabilidade da AANAT sendo fundamental para a manutenção da sua atividade. Após ativação da PKC pela ação da NOR em receptores α_1 -adrenérgicos, essa PKC fosforila a AANAT no resíduo treonina (Thr29) e essa fosforilação contribui para a sua estabilização (CHOI et al., 2004).

A fosforilação da AANAT promove a interação dessa enzima com a proteína 14-3-3 formando um complexo que resulta na ativação da AANAT e sua proteção contra a proteólise proteossomal, desempenhando um papel chave no controle da síntese de melatonina (KLEIN et al., 2002).

Além da AANAT, a HIOMT também apresenta variações diárias com um aumento noturno, embora discreto. O aumento da expressão dessas enzimas e da síntese de melatonina à noite está relacionado com o estímulo noradrenérgico da pineal. A inibição dessas enzimas, AANAT e HIOMT, no período claro ou quando ocorre uma exposição à luz após início do período escuro, apresenta diferenças cinéticas. A diminuição dos níveis de RNAm da AANAT é lenta com meia vida de 2h e 30min, já a queda dos níveis de RNAm da HIOMT apresenta meia vida de 30 minutos. Contudo, a diminuição na síntese de melatonina não depende apenas da diminuição dos níveis de RNAm dessas enzimas estando relacionada também à proteólise proteossomal da AANAT. O aumento da síntese de melatonina no período escuro envolve o aumento da atividade da AANAT e aumento dos níveis de RNAm tanto da AANAT quanto da HIOMT (RIBELAYGA et al., 1999a).

A HIOMT é responsável pela O-metilação da N-acetilserotonina formando a melatonina. A noite os níveis de RNAm da HIOMT, bem como a sua taxa de atividade se encontram aumentados em relação ao dia em 100% e 30% respectivamente. O aumento da expressão gênica da HIOMT está relacionado à ativação de receptores β_1 -adrenérgicos enquanto que o aumento da atividade dessa enzima é independente da ação em receptores adrenérgicos (RIBELAYGA et al., 1999b). A regulação da HIOMT envolve diferentes mecanismos além do estímulo

noradrenérgico e vários peptídeos incluindo o neuropeptídeo Y (NPY) modulam a atividade dessa enzima (RIBELAYGA et al., 1997).

Outra enzima importante no processo da síntese de melatonina é a triptofanohidroxilase (TPH), por se tratar de uma enzima passo-limitante na síntese de serotonina, molécula precursora da melatonina. Essa enzima também apresenta atividade rítmica circadiana com aumento de 100% em 3 horas após o início do período escuro e diminuição pela exposição à luz em 90 minutos. A regulação da atividade da TPH se dá pela atividade dos neurônios noradrenérgicos, por um mecanismo dependente de AMPc, envolvendo receptores β -adrenérgicos estimulados no período escuro (EHRET et al., 1991).

Os níveis de RNAm da TPH não apresentam alterações circadianas, evidenciando que o aumento noturno da atividade da TPH não está relacionado com uma elevação da expressão do gene da TPH e sim com mecanismos pós-traducionais (HUANG et al., 2008).

O sistema nervoso parassimpático (SNP) também desempenha um papel modulador no controle da síntese de melatonina pela pineal. A acetilcolina apresenta um efeito inibitório sobre a síntese de melatonina por sua ação em receptores muscarínicos inibindo a liberação de NOR, e em receptores nicotínicos desencadeando a exocitose do glutamato em pinealócitos através do aumento do cálcio intracelular. O glutamato interage com seus receptores metabotrópicos do tipo MGLuR3 inibindo a cascata do AMPc e diminuindo a síntese de melatonina (YAMADA et al., 1998).

A melatonina influencia diversos processos fisiológicos, inclusive a modulação da secreção e ação da insulina, e esta por sua vez também desempenha um papel modulador na síntese de melatonina potencializando os efeitos da NOR. Já foram descritos receptores para insulina na glândula pineal de ratos (HILL et al., 1986; KAR et al., 1993) e os efeitos da insulina sobre a síntese de melatonina estão ligados a mecanismos pós-transcricionais que alteram a atividade das enzimas TPH e AANAT (GARCIA et al., 2008).

O NPY apresenta um papel modulador da síntese de melatonina, e encontra-se co-localizado com a NOR nos neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam a glândula pineal. Esse peptídeo é um neurotransmissor com ações pré e pós-sinápticas atuando através de dois subtipos de receptores, NPY-1 e NPY-2. Em nível

pré-sináptico diminui levemente a liberação de NOR via proteína G inibitória acoplada a receptores NPY-2 e, em nível pós-sináptico diminui os efeitos estimulatórios da NOR sobre o AMPc. Essa redução moderada dos níveis de AMPc não está relacionada a degradação de AMPc e sim a uma inibição da adenilatociclase pela ação em receptores NPY-1 (SIMONNEAUX et al., 1994).

Outro aspecto ligado à modulação da síntese de melatonina é a presença de um sistema renina-angiotensina local na pineal. Esse sistema interfere no metabolismo dos indóis na glândula pineal, sendo um importante modulador tônico da atividade da TPH através da ação direta da angiotensina II em receptores AT₁. A ativação desses receptores leva a um aumento na produção de todos os indóis, inclusive da melatonina (BALTATU et al., 2002).

A secreção de melatonina pela pineal também pode ser estimulada pelos peptídeos VIP e PACAP de maneira dependente de AMPc através dos receptores do tipo VIP1/PACAP. A ação β-adrenérgica moderada pode ser potencializada pela ação desses peptídeos ocasionando uma modulação sutil no pico noturno de melatonina (SIMONNEAUX et al., 1998).

A glândula pineal também recebe projeções diretas que se originam em diversas regiões do sistema nervoso central (SNC), dentre as quais o folheto intergeniculado talâmico. Este folheto parece ser uma estrutura importante no processo de inibição da síntese de melatonina durante uma foto-estimulação noturna de curta duração (CIPOLLA-NETO et al., 1995). Os principais neurotransmissores presentes nos neurônios do folheto intergeniculado talâmico são o NPY, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), a vasopressina (AVP) e a vasotocina (AVT) (ARENDRT, 1995).

1.3 Melatonina, metabolismo dos carboidratos e diabetes

Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico complexo e primário dos carboidratos, que envolve também os lipídeos e as proteínas, caracterizado por hiperglicemia resultante da perda progressiva da secreção ou da ação da insulina (ZIMMET et al., 2001).

A insulina é um hormônio peptídico constituído por duas cadeias de resíduos de aminoácidos. A cadeia α contém 21 resíduos e se encontra interligada a cadeia β,

que contém 30 resíduos, por uma ponte de dissulfeto entre os resíduos de cisteína (CURY; PROCÓPIO, 2009). É o principal hormônio anabólico, pois promove a captação e a utilização da glicose pelos tecidos muscular e adiposo, aumenta a produção de glicogênio no músculo e no fígado, aumenta a síntese de proteínas e diminui sua degradação, aumenta a lipogênese e diminui a lipólise. Assim é um hormônio com ação hipoglicemiante e hipolipemiante que pertence à família de hormônios que incluem os fatores de crescimento (IGF I e IGF II), relaxina e vários peptídeos do tipo I (KOEPPEN; STANTON, 2009).

O receptor para insulina é uma proteína heterotetramérica formada por duas subunidades α extracelulares dispostas simetricamente que se ligam, cada uma delas, a uma subunidade β através de pontes de sulfeto (CURY; PROCÓPIO, 2009). As subunidades β cruzam a membrana e contém tirosinases na superfície citossólica (KOEPPEN; STANTON, 2009).

A ligação da insulina ao seu receptor induz a autofosforilação das subunidades β nos seus três resíduos de tirosina (KOEPPEN; STANTON, 2009). Essa autofosforilação faz com que a cadeia β passe a ter atividade tirosinase e fosforilea tirosina dos substratos protéicos dos chamados substratos do receptor de insulina (IRS1 e IRS2) (CURY; PROCÓPIO, 2009), e outras classes de proteínas adaptadoras: as proteínas Shc e as proteínas APS (KOEPPEN; STANTON, 2009).

Na via dominante, os IRSs ativam a cascata de proteínas serinases (AKTs) levando a uma variedade de funções fisiológicas, incluindo a regulação da homeostase de nutrientes. A ativação das proteínas Shc está relacionada a regulação da transcrição, crescimento e diferenciação celular e síntese proteica (BEALE, 2013).

A sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo é regulada fisiologicamente por fatores circulantes incluindo lipídeos, hormônios e adipocinas e suas respectivas vias de sinalização, que interagem com a via de sinalização da insulina. Assim, o tecido adiposo juntamente com o cérebro e o intestino constituem um eixo neuroendócrino que regula o metabolismo, em grande parte através da regulação da sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo (BEALE, 2013).

Seres humanos e ratos apresentam uma variação diária na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina (BEN-DYKE, 1971).

A melatonina tem um papel importante na regulação do metabolismo da glicose, interferindo entre outros, com a regulação da síntese e ações da insulina. Estudos já descreveram a presença de receptores para melatonina em ilhotas pancreáticas de ratos (MULDER et al., 2009; PESCHKE et al., 2000) e de humanos (BOUATIA-NAJI et al., 2009; PESCHKE et al., 2007). A melatonina interfere no ritmo diário da secreção da insulina e na própria ação da insulina alterando, dessa forma, a homeostase dos carboidratos (LIMA et al., 1998).

O ritmo circadiano da melatonina influencia a secreção de insulina através da sua ação em receptores MT1 pela inibição da adenilato ciclase, diminuição do AMPc, e da ativação da PKA, reduzindo a liberação da insulina (PESCHKE et al., 2006; PESCHKE et al., 2007; PICINATO et al., 2002b). Está descrito também uma eventual ação em receptores MT2 inibindo a guanilato ciclase e diminuindo GMPc, levando a uma redução ainda maior na liberação da insulina quando esses receptores também são ativados (PESCHKE; MUHLBAUER, 2010). Existem dados contraditórios na literatura sobre o papel da melatonina na secreção da insulina que mostram que a melatonina ativa a via da PLC/IP3 que mobiliza o Ca^{+2} dos estoques intracelulares, aumentando a concentração do cálcio no interior da célula e conseqüentemente aumentando a secreção de insulina (ESPINO et al., 2011).

O diabetes tipo 1 ou insulino-dependente, ocorre pela destruição das células β e conseqüente redução acentuada nos níveis de insulina (American Diabetes Association). Ratos com diabetes tipo 1, induzido por estreptozotocina, apresentam uma redução nos níveis de melatonina circulantes (STEBELOVA et al., 2007). Esse resultado está de acordo com estudos realizados por Amaral et al. (2014) que mostraram haver uma diminuição de 50% na síntese de melatonina pela pineal de ratos tratados com estreptozotocina. Porém, existem dados na literatura que mostram um aumento nas concentrações plasmáticas de melatonina com aumento, na pineal, na expressão gênica das enzimas AANAT e HIOMT e na expressão de receptores para insulina e β 1-adrenérgicos (PESCHKE et al., 2011).

Muitos estudos relatam uma diminuição na síntese de melatonina em ratos com diabetes tipo 2 (CHAMPNEY et al., 1985; NISHIDA et al., 2002; NISHIDA et al., 2003; PESCHKE et al., 2006; PESCHKE et al., 2007), em pacientes diabéticos tipo 2 com retinopatia diabética proliferativa (HIKISHI et al., 2011) e em pacientes diabéticos tipo 2 com neuropatia autonômica cardíaca (TUCUNTU et al., 2005). Esta redução

pode ser devida a uma diminuição da atividade da AANAT (ESPINO et al., 2011; PESCHKE et al., 2006) ou a outros fatores como diminuição nos níveis de RNAm das enzimas AANAT e HIOMT, diminuição dos precursores como o triptofano e a serotonina e diminuição do neurotransmissor noradrenalina (BACH et al., 2010; FRESE et al., 2009). Ratos com diabetes tipo 2 apresentaram diminuição nos níveis de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), as quais estimulam a síntese de melatonina e inibem a secreção de insulina (PESCHKE et al., 2012).

A diminuição da síntese de melatonina tem sido evidenciada como um fator importante no desenvolvimento do diabetes (ESPINO et al., 2011; NISHIDA et al., 2002; NISHIDA et al., 2003). Foi demonstrado que ratos pinealectomizados desenvolveram alterações na homeostase dos carboidratos. A resposta do pâncreas a uma carga de glicose mostrou-se reduzida nesses animais, sugerindo que a melatonina é crucial para a regulação da resposta da célula β à glicose (LIMA et al., 1998). O ritmo diário da secreção de insulina e a capacidade de oxidação da glicose em células β pancreáticas de ilhotas isoladas modificam-se após 30 dias de pinealectomia, havendo um aumento da secreção de insulina induzida pela glicose e na oxidação da glicose (PICINATO et al., 2002a).

A melatonina, através de receptores MT1, além de reduzir o AMPc, ativa vias de sinalização adicionais que atuam sobre a fosforilação de receptores de IGF e de insulina, IRS-1, AKT, Erk1, Erk2 e STAT3 em ilhotas pancreáticas ativando as vias de sinalização da insulina e do IGF-1 (PICINATO et al., 2008). Essa fosforilação do IRS-1 ocorre após a fosforilação da subunidade β do receptor de insulina e pode desempenhar um papel alvo nas vias de sinalização estimuladas pela insulina e pela melatonina e também na inter-relação desses hormônios sobre o peso corporal e metabolismo dos carboidratos (ANHÊ et al., 2004).

Um aumento no conteúdo de receptores MT2 foi relatado como fator de risco para o diabetes tipo 2 (LYSSENKO et al., 2009) e a remoção de receptores MT1 prejudicou a capacidade do camundongo para metabolizar a glicose devido a um aumento da resistência à insulina (CONTRERAS-ALCANTARA et al., 2010).

Desvios nas propriedades dos receptores podem causar uma variedade de alterações, o que é evidente a partir dos morfismos detectados e suas associações com problemas de saúde, sugerindo que essas mutações podem alterar mecanismos regulatórios de maneira substancial (HARDELAND, 2013).

Uma variação genética no receptor MTNR1B, que em humanos corresponde ao receptor MT2 descrito para os animais, também tem sido relacionada com o diabetes tipo 2 (BOUATIA-NAJI et al., 2009; CHAMBERS et al., 2009; ESPINO et al., 2011; KIM et al., 2011; LANGENBERG et al., 2009; LYSSSENKO et al., 2009). Essa alteração, caracterizada por polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) (CHAMBERS et al., 2009; KIM et al., 2011) está associada a um defeito na resposta inicial da insulina e diminuição da sensibilidade à glicose em células β , causando um aumento na glicemia e no risco para o diabetes tipo 2 (LANGENBERG et al., 2009) o que pode sugerir uma ligação entre a regulação do ritmo circadiano e homeostase da glicose através da via de sinalização da melatonina (BOUATIA-NAJI et al., 2009).

A disfunção na síntese de melatonina pode não só resultar de variantes genéticas, como também pode ser adquirida durante a vida, decorrente de uma doença ou devido ao processo do envelhecimento. As variantes genéticas associadas às patologias, apenas refletem fatores de risco e não necessariamente levam à doença (HARDELAND, 2013).

A melatonina age como hormônio influenciando funções fisiológicas e encontra-se diminuída em muitas doenças metabólicas, endócrinas e neurológicas, não se sabendo ainda se a relação entre a redução dos níveis de melatonina e essas doenças é de causa ou efeito (HARDELAND, 2012).

Vários fatores podem contribuir para a diminuição da síntese e secreção da melatonina. A entrada visual para o NSQ, a integridade do NSQ e a via de ligação do NSQ com a pineal podem estar afetados (HARDELAND, 2013). Essa redução vem sendo associada à obesidade e doenças associadas, pois a melatonina é um regulador inibitório da adipogênese atuando, em parte, através da inibição da atividade de um fator de transcrição crítico para esse mecanismo, o C/EBP β (ALONSO-VALE et al., 2009).

Dados epidemiológicos e experimentais suportam a associação entre distúrbios de ritmos fisiológicos, diminuição do sono e supressão da síntese de melatonina endógena pela ação da luz à noite, sendo que esses fatores podem contribuir para a obesidade e suas co-morbidades como é o caso do diabetes tipo 2 (REITER et al., 2012).

A redução da síntese de melatonina induz resistência à insulina, intolerância à glicose, distúrbios do sono e desorganização circadiana metabólica caracterizando

um estado de cronodisfunção e desordens metabólicas que constituem um ciclo vicioso agravando o estado geral de saúde e levando à obesidade (CIPOLLA-NETO et al., 2014).

A melatonina influencia alguns aspectos da biologia dos adipócitos através da modulação da expressão rítmica dos genes do relógio (ALONSO-VALE et al., 2008) como é o caso do Clock e Bmal que estão envolvidos na variação diária da glicemia e da trigliceridemia (RUDIC et al., 2004).

1.4 Glutamato monossódico como um modelo de obesidade hipotalâmica

O glutamato é um aminoácido neurotransmissor excitatório predominante no sistema nervoso central. Em altas concentrações, o glutamato torna-se tóxico ao sistema nervoso central por aumentar de forma persistente a condutância iônica da membrana, levando à perda do equilíbrio iônico nos neurônios, em especial do cálcio. Uma elevação do cálcio intracelular pode induzir morte neuronal através da ativação de um conjunto de enzimas, como lípases, proteases, ATPases e DNases (BESANCON et al., 2008).

O glutamato monossódico (MSG), sal sódico do ácido glutâmico, também é neurotóxico e parece interagir com receptores de membrana induzindo necrose e destruição neuronal por provocar uma despolarização acentuada da membrana provavelmente por alterações agudas na condutância ao sódio e ao potássio (KIZER et al., 1978).

Alguns estudos com humanos chineses e modelos animais sugerem que a ingestão de MSG pode estar associada com sobrepeso e obesidade e isso tem gerado uma preocupação crescente com o uso frequente do MSG, pois este está presente em muitos alimentos comerciais e como condimento na dieta (SHI et al., 2010).

Tordoff et al. (2012) estudaram os efeitos do MSG na dieta em roedores adultos e não encontraram evidências de que o consumo de MSG influencia no peso corporal, no consumo energético e na composição corporal. Um estudo com chineses também concluiu não haver associação entre o consumo de MSG e ganho de peso corporal (Shiet al., 2010). Em contrapartida, Insawanget al. (2012), ao estudarem uma população rural da Tailândia, concluíram que para a maioria dos

indivíduos o alto consumo de MSG está associado a um maior risco de apresentar excesso de peso e síndrome metabólica. Outros estudos também afirmam que o MSG é um condimento usado na indústria alimentícia cujo consumo pode estar associado a um maior risco de aumento do peso corporal independente do consumo de calorias e da prática de atividade física (He et al., 2008; He et al., 2011). Da mesma forma, a suplementação da dieta com MSG (100 g/kg de peso corporal por via oral) induziu obesidade em ratos, com severo aumento na gordura corporal em animais hipofágicos, podendo ser devida à resistência à leptina gerada pela ação do MSG em receptores de leptina (AFIFI; ABBAS, 2011).

Em animais recém-nascidos, cuja barreira hemato-encefálica ainda não se encontra totalmente formada, a administração subcutânea de MSG lesa várias estruturas centrais na região circumventricular, principalmente o núcleo arqueado do hipotálamo (ARN) (KIZER et al., 1978). O hipotálamo desempenha papel chave na homeostase energética e no controle do peso corporal (HOCHBERG; HOCHBERG, 2010). Assim, a administração de MSG em modelos animais no período neonatal causa obesidade (NAGATA et al., 2006) pelo envolvimento de mecanismos neurais que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético (BEAS-ZARATE et al., 2002).

O MSG vem sendo utilizado de diversas maneiras para induzir a obesidade em roedores. Para Sasakiet al. (2009), uma única dose de 4 mg/g de MSG foi a mais eficaz para a indução de obesidade em camundongos, levando a um quadro de obesidade severa, diabetes tipo 2 e alterações hepáticas. Papa et al. (2002), com a administração de 2 mg/g por 5 dias consecutivos (do 1º ao 5º dia de vida), em camundongos, mostraram que essa dosagem levou à obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Essa mesma dosagem administrada do 1º ao 4º dia de vida foi eficiente para desenvolver, em camundongos machos com 29 semanas de idade, um quadro de obesidade com aumento nos níveis séricos de glicose, insulina, colesterol total, bem como levar à intolerância à glicose, resistência à insulina, glicosúria e hipertrofia das ilhotas pancreáticas (NAGATA et al., 2006). Em ratos adultos, doses de 4 mg/g administradas em dias alternados durante os 10 primeiros dias de vida causam obesidade, hiperinsulinemia e hiperglicemia (HIRATA et al., 1997). A redução do conteúdo de GLUT 4 (transportador de glicose sensível a insulina) e o aumento nos níveis séricos de leptina pelo aumento do tecido adiposo, também foi demonstrada em ratos com 3 meses de idade que receberam esse

mesmo tratamento com o MSG (MACHO et al., 2000). Nesse modelo de obesidade induzida pelo MSG neonatal há uma perda da regulação pela leptina devida à lesão no núcleo arqueado.

Essa mesma dose de 4 mg/g quando administrada de forma consecutiva durante os 7 primeiros dias de vida causa obesidade e intolerância à glicose acarretando diabetes tipo 2 em ratos com 60 semanas de idade (MORRISSON et al., 2007).

Já foi descrito também que ratos Wistar tratados com MSG (4 mg/g de peso corporal nos 5 primeiros dias de vida) apresentam hipertensão arterial na idade adulta (CUNHA et al., 2010; MATTOS et al., 2012) podendo ser devida a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (SOUZA et al., 2008) que ocorre na obesidade induzida pelo MSG (CUNHA et al., 2011). Um estudo sugere que o aumento dos níveis plasmáticos de leptina está relacionado ao aumento da pressão arterial associada à obesidade (RAHMOUNI, 2010). Os resultados de Konrad et al. (2012) sugerem que ratos Wistar obesos, pela administração do MSG (2 mg/g/dia, durante os 7 primeiros dias de vida), têm a função autonômica cardíaca prejudicada, o que provavelmente contribui para o aumento da pressão arterial e para a resistência à insulina.

A resistência à insulina, observada na obesidade induzida pela administração neonatal de MSG em ratos, ocorre pela diminuição dos efeitos da insulina no transporte da glicose devido à diminuição do conteúdo de GLUT 4 e pela redução do número de receptores desse hormônio em tecidos sensíveis (MACHO et al., 2000).

Os efeitos observados com os tratamentos com MSG foram semelhantes quando as injeções foram subcutâneas ou intraperitoneais (SHIVSHANKAR; DEVI, 2005).

A administração de MSG em ratos neonatos é um modelo de obesidade sem hiperfagia, pois ocorrem lesões no núcleo ventromedial e no núcleo arqueado do hipotálamo (NAKAGAWA et al., 2000), causando aumento do tecido adiposo visceral pela perda do controle entre absorção e gasto energético (VON-DIEMEN et al., 2006). Camundongos também já foram reconhecidos como modelo animal para obesidade sem polifagia (NAGATA et al., 2006).

O aumento do tecido adiposo e do índice de Lee (índice utilizado para avaliar a massa corporal) encontrado em ratos tratados com MSG no período neonatal,

caracterizando um quadro de obesidade sem alteração na ingestão alimentar, pode sugerir distúrbios em funções endócrinas e metabólicas que podem estar relacionados com uma diminuição do NPY no núcleo PVH. Isto decorre da destruição de corpos celulares do ARN cujas fibras liberam NPY no PVH (ABE et al., 1990). De fato, um grande número de fibras que liberam NPY no PVH tem origem nos corpos celulares de neurônios do ARN e o tratamento com MSG pode suprimir a modulação tônica inibitória exercida, em condições normais, pelo núcleo ARN sobre os neurônios do PVH (KERKÉRIAN; PELLETIER, 1986).

1.5 Melatonina, obesidade e síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um distúrbio complexo caracterizado por obesidade abdominal, resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia com diminuição nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (RANA et al., 2007). É considerada como um fator de risco para o diabetes e doenças cardiovasculares, mas, estudos recentes sugerem que a SM é um estado pré-mórbido e tem a inflamação, que está associada a diversas doenças crônicas, como mecanismo subjacente (ODA, 2012).

O tecido adiposo é um órgão endócrino que regula a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos (KOISTINEN et al., 2004) e dessa forma tem um papel importante no controle dos níveis séricos de glicose (ALARCON-AGUILLAR et al., 2008).

Doenças metabólicas, como o diabetes, estão relacionadas com a disfunção do tecido adiposo e sua consequente inflamação crônica (HAGITA et al., 2011). O tecido adiposo do obeso apresenta hipertrofia dos adipócitos e diminuição no número de células (ZORAD et al., 1993) com infiltração de monócitos e macrófagos (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Há um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005) produzidas pelo excesso de tecido adiposo (LAGATHU et al., 2003; MATSUZAWA, 2006), levando ao aumento do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) (ALARCON-AGUILLAR et al., 2008; LEGUISAMO et al., 2012), resistina e leptina (ROMAN-RAMOS et al., 2011).

O aumento dessas citocinas está associado ao aumento do estresse oxidativo (DANDONA et al., 2010) e à inflamação crônica de baixo grau (DANDONA et al.,

2010; DAS; FAMS, 2001) que é relatada como indutora da resistência à insulina (LAGATHU et al., 2003; MATSUZAWA, 2006) e predispõe ao diabetes tipo 2 (KAHN; FLIER, 2000).

Esse estado inflamatório crônico decorrente da obesidade ocorre pelo excesso de nutrientes nas células e tem efeito inibitório sobre a ação da insulina através de quinases inflamatórias como a quinase c-jun N terminal (JNK), quinase inibitória kB (IKK) e a proteína quinase ativada por RNA de dupla fita (PKR) (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011), sendo estas importantes mediadores da resistência à insulina relacionada à obesidade (FURUYA et al., 2010; HERDER et al., 2007).

Os níveis aumentados de glicose e insulina presentes na resistência à insulina podem ser a origem da síndrome metabólica e do diabetes (CONTRERAS-ALCANTARA et al., 2010).

A resistência à insulina é uma diminuição da resposta celular à insulina frente à ingestão de glicose alterando o metabolismo desta e seus estoques em tecidos periféricos (BENITO, 2011). Está relacionada a um conteúdo reduzido de GLUT4 em tecidos sensíveis à insulina sem alterações na quantidade de GLUT1 (MACHADO et al., 1994) e tem a obesidade como fator mais importante em sua etiologia (CORNIER et al., 2008).

Em ratos espontaneamente hipertensos, a administração de MSG levando à redução na expressão do GLUT4, resistência à insulina e aumento nas concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios, caracteriza um modelo animal de síndrome metabólica (LEGUISAMO et al., 2012). Isto se deve ao fato de que esta síndrome é definida por alterações metabólicas incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia aterogênica, hipertensão e “status” pró-inflamatório (CORNIER et al., 2008). Alguns autores consideram o quadro induzido pelo MSG como semelhante à síndrome metabólica, uma vez que ratos tratados com o MSG no período neonatal desenvolvem essas alterações citadas, incluindo a hipertensão (CUNHA et al., 2010; FERREIRA et al., 2011; KONRAD et al., 2012; MATTOS et al., 2012).

Ratos obesos com 3 meses de idade, tratados com MSG no período neonatal, apresentaram aumento da insulinemia e glicemia; redução do “binding” da insulina no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo sugerindo atenuação dos efeitos da insulina no transporte da glicose com diminuição no conteúdo de GLUT4 em

adipócitos, apesar da lipogênese basal estar aumentada indicando importante papel da glicose na adipogênese desses animais (MACHO et al., 2000). Zoradet al. (1993) também encontraram diminuição na sensibilidade à insulina e no transporte de glicose em adipócitos, com menor conteúdo de GLUT4 no tecido adiposo epididimal de ratos com obesidade induzida pelo MSG, com 3 meses de idade. Já foi descrito também que na obesidade induzida pelo tratamento neonatal com MSG ocorre um defeito na membrana do adipócito caracterizado pela presença de receptores de insulina com proteínas alteradas ocasionando baixo número de receptores com alta afinidade à insulina (ZORAD et al., 2003).

A melatonina pode desempenhar um importante papel na regulação do peso corporal e do metabolismo energético, podendo prevenir ou reverter os efeitos nocivos da obesidade e das alterações metabólicas associadas que podem caracterizar a síndrome metabólica, dentre as quais a resistência à insulina, resistência à leptina e desordens cardiovasculares (NDUHIRABANDI et al., 2012).

Já foi descrito que alterações no ciclo claro/escuro alteram a síntese de melatonina pela glândula pineal de ratos (KLEIN; WELLER, 1972) e que durante o processo de envelhecimento ocorre uma redução da síntese de melatonina pela pineal. Ratos quando mantidos em condições de quebra de ritmo dia/noite desenvolvem alterações metabólicas que caracterizam a síndrome metabólica como obesidade abdominal, hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, glicosúria e outras. O uso de melatonina noturno, nesses animais a partir dos 4 meses de idade, pode diminuir esses distúrbios do metabolismo (VINOGRADOVA; ANISIMOV, 2013).

Ratos com um quadro de síndrome metabólica, tanto em uma fase inicial quanto totalmente desenvolvida, tiveram suas alterações no peso corporal e na pressão arterial neutralizadas, bem como apresentaram uma redução na hiperglicemia (após uma carga de glicose) e nos níveis plasmáticos de LDL, triglicérides e ácido úrico, ao serem suplementados com melatonina (CARDINALI et al., 2013).

1.6 MSG e os ritmos circadianos

Os ritmos circadianos na fisiologia e no comportamento, assim como todos os ritmos circadianos, são sincronizados pelo ciclo claro/escuro ambiental (RUSAK; ZUCKER, 1979).

O NSQ e o IGL (folheto intergeniculado lateral) do tálamo são essenciais para o arrastamento desses ritmos comportamentais pela luz. Estes fazem parte de um sistema que recebe informações fóticas da retina, o qual é morfológica e fisiologicamente independente do sistema visual (MOORE, 1992).

Estudos têm evidenciado que a melanopsina poderia ser o fotopigmento responsável pelo arrastamento do sistema circadiano pela luz (BROWN; ROBINSON, 2004; HANNIBAL; FAHRENKRUG, 2002; HATTAR et al., 2002; PEREZ-LEON et al., 2006; PROVÊNCIO et al., 2000).

Em humanos, a melanopsina é uma opsina expressa nas células da camada interna da retina, não sendo observada nas células fotorreceptoras da retina sugerindo que esta opsina não está envolvida na formação da imagem, mas pode mediar funções fotorreceptoras não visuais como a regulação de ritmos circadianos e a supressão aguda da síntese de melatonina pela pineal (PROVÊNCIO et al., 2000).

As células ganglionares da retina, que expressam melanopsina, se projetam para o NSQ através do trato retinohipotalâmico e são intrinsecamente fotossensíveis (HANNIBAL; FAHRENKRUG, 2002) não dependendo de aferências provenientes de bastonetes ou cones fotorreceptores, os quais eram considerados as únicas células que respondiam diretamente à luz (BROWN; ROBINSON, 2004).

As células ganglionares de ratos também são intrinsecamente fotossensíveis e invariavelmente expressam melanopsina. Este pigmento, provavelmente, é o responsável pela fototransdução das células ganglionares da retina que iniciam funções visuais não formadoras de imagem (HATTAR et al., 2002). Alterações nos genes que expressam melanopsina prejudicam o fotoarrastamento circadiano bem como outras respostas não visuais à luz (BROWN; ROBINSON, 2004).

O MSG lesa células retinianas, mas apresenta seletividade para as células amácrinas, bipolares e ganglionares da camada interna da retina, sem danificar as células fotorreceptoras da camada externa da mesma (OLNEY, 1969). Porém, o

sistema responsável pela sincronização da ritmicidade permanece íntegro, apesar dos danos causados às células ganglionares.

Ratos tratados com MSG apresentam danos visuais que não impedem o arrastamento de ritmos circadianos pelo ciclo claro/escuro, pois outras aferências que conduzem a informação luminosa são suficientes para que ocorra o arrastamento do NSQ (EDELSTEIN et al., 1995).

Hamsters tratados com MSG, apesar de apresentarem lesões em neurônios da camada interna da retina, continuaram sincronizando sua atividade locomotora ao ciclo de luz ambiental, indicando que a via responsável pelo arrastamento fótico da atividade locomotora não foi afetada, embora as vias visuais remanescentes tenham sido marcadamente reduzidas (PICKARD et al., 1982).

Ratos tratados com MSG e sincronizados ao claro/escuro continuam expressando ritmo de atividade com período de aproximadamente 24 h. No entanto, em livre curso, ratos controles apresentam um ritmo de atividade locomotora robusto, enquanto os tratados com MSG apresentaram um encurtamento significativo do período circadiano e uma decomposição em componentes ultradianos (MYABO et al., 1985).

Com relação ao ritmo de temperatura corporal, ratos controles e tratados com MSG foram arrastados pelo ciclo claro/escuro com um pico próximo a 24 horas, no entanto, quando expostos à luz constante (LC), os animais controles mostraram uma perda progressiva na ritmicidade circadiana, enquanto que os tratados com MSG foram insensíveis aos efeitos mascaradores da LC sobre o ritmo circadiano de temperatura corporal (EDELSTEIN et al., 1995). Essa preservação do ritmo de temperatura em animais tratados com MSG, sob condições de LC, pode resultar de uma diminuição da sensibilidade aos efeitos prejudiciais da LC, devido aos danos causados pelo MSG na retina ou colículos e não envolvendo as aferências diretas do IGL para o NSQ (via geniculohipotalâmica) (EDELSTEIN; AMIR, 1999).

A amplitude do ritmo de ingestão alimentar, em ciclo de luz 12/12 h, foi atenuada em ratos tratados com MSG em relação aos controles. Ratos controles, mas não os tratados com MSG, apresentaram menor amplitude do ritmo quando expostos à luz constante em relação ao ciclo 12/12 h e em ciclos de luz curtos (2/2 h) apresentaram uma significativa inibição da atividade durante as 2 h do período de luz.

Esses resultados indicam que o MSG elimina o mascaramento pela luz do comportamento alimentar (MISTLBERGER; ANTLE, 1999).

6 CONCLUSÕES

O modelo utilizado mostrou-se adequado, pois houve a instalação do quadro de obesidade hipotalâmica verificada através do aumento da gordura visceral e déficit no crescimento levando a um aumento no Índice de Lee, sem alteração no peso corporal.

O MSG induz um aumento na resistência à insulina aos 5 meses de idade em ratos machos e fêmeas, sendo que nas fêmeas esse quadro foi encontrado já aos 3 meses de idade. A resistência à insulina também se apresentou de forma mais intensa nas fêmeas, assim como a porcentagem de aumento da gordura visceral. A glicemia de jejum e a tolerância à glicose não se alteraram em ambos os sexos.

A síntese de melatonina na glândula pineal apresentou um aumento, sendo observado a partir dos 3 meses de idade. Essas alterações na síntese de melatonina são semelhantes nos animais de várias idades analisadas, mantendo-se inalteradas ao longo do desenvolvimento e se dão no sentido de um aumento da síntese de melatonina 3 h (ZT 15) após o início do período escuro, acompanhada pelo aumento da atividade da enzima AANAT. Esse aumento da melatonina e da atividade da enzima AANAT no ZT 15 pode representar um adiantamento de fase, como observado para algumas idades estudadas.

As alterações da síntese de melatonina pela glândula pineal neste modelo de obesidade associada à resistência insulínica parecem dever-se à lesão decorrente do tratamento neonatal com MSG, pela redução do NPY ou pelo aumento da insulina e/ou noradrenalina.

REFERÊNCIAS*

- ABE, M.; SAITO, M.; SHIMAZU, T. Neuropeptide Y in the specific hypothalamic nuclei of rats treated neonatally with monosodium glutamate. **Brain.Res. Bull.**, v. 24, p. 289–291, 1990.
- AFIFI, M. M.; ABBAS, A. M. Monosodium glutamate versus diet induced obesity in pregnant rats and their offspring. **Acta Physiol. Hun.**, v. 98, n. 2, p. 177-188, 2011.
- ALARCON-AGUILAR, F. J.; ALMANZA-PEREZ, J. C.; BLANCAS, G.; ANGELES, S.; GARCIA-MACEDO, R.; ROMAN, R.; CRUZ, M. Glycine regulates the production of pro-inflammatory cytokines in normal and monosodium glutamate-obese mice. **Eur.J. Pharmacol.**, v. 599, p. 152–158, 2008.
- ALONSO-VALE, M. I. C.; BORGES-SILVA, C. N.; ANHÊ, G. F.; ANDREOTTI, S.; MACHADO, M. A.; CIPOLLA-NETO, J.; LIMA, F. B. Light/dark cycle-dependent metabolic changes in adipose tissue of pinealectomized rats. **Horm.Metab.Res.**, v. 36, p. 474-479, 2004a.
- ALONSO-VALE, M. I. C.; ANHÊ, G. F.; BORGES-SILVA, C. N.; ANDREOTTI, S.; PERES, S. B.; CIPOLLA-NETO, J.; LIMA, F. B. Pinealectomy alters adipose tissue adaptability to fasting in rats. **Metabolism**, v. 53, n. 4, p. 500-506, 2004b.
- ALONSO-VALE, M. I. C.; ANDREOTTI, S.; MUKAI, P. Y.; BORGES-SILVA, C. N.; PERES, S. B.; CIPOLLA-NETO, J.; LIMA, F. B. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. **J. Pineal Res.**, v. 45, p. 422-429, 2008.
- ALONSO-VALE, M. I. C.; PERES, S. B.; VERNOCHE, C.; FARMER, S. R.; LIMA, F. B. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBP β transcriptional activity. **J. Pineal Res.**, v. 47, p. 221-227, 2009.
- ANHÊ, G. F.; CAPERUTO, L. C.; PEREIRA-DA-SILVA, M.; SOUZA, L. C.; HIRATA, A. E.; VELLOSO, L. A.; CIPOLLA-NETO, J.; CARVALHO, C. R. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. **J. Neurochem.**, v. 90, n. 3, p. 559-566, 2004.
- ARENDRT, J.; BOJKOWSKI, C.; FRANEY, C.; WRIGHT, J.; MARKS, V. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. **J. Clin. Endocrinol.Metab.**, v. 60, p. 1166–1173, 1985.
- ARENDRT, J. **Melatonin and the Mammalian Pineal Gland**. London: Chapman & Hall, 1995. 331 p.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BACH, A. G.; MUHLBAUER, E.; PESCHKE, E. Adrenoceptor Expression and Diurnal Rhythms of Melatonin and Its Precursors in the Pineal Gland of Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. **Endocrinology**, v. 151, n. 6, p. 2483-2493, 2010.

BALTATU, O; AFECHE, S. C.; DOS SANTOS, S. H. J.; CAMPOS, L. A.; BARBOSA, R. Locally Synthesis Angiotensin Modulates Pineal Melatonin Generation. **J. Neurochem.**, v. 80, p. 328-334, 2002.

BEALE, E. G. Insulin signaling and insulin resistance. **J. Investig. Med.**, v. 61, n. 1, p. 11-14, 2013.

BEAS-ZARATE, C.; PEREZ-VEGA, M. I.; GONZALEZ-BURGOS, I. Neonatal exposure to monosodium L-glutamate induces loss of neurons and cytoarchitectural alterations in hippocampal CA1 pyramidal neurons of adult rats. **Brain Res.**, v. 952, p. 275–281, 2002.

BEN-DYKE, R. Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers and laboratory animals. **Diabetologia**, v. 7, p. 156–159, 1971.

BENITO, M. Tissue specificity on insulin action and resistance: past to recent mechanisms. **Acta Physiologica**, v. 201, p. 297–312, 2011.

BESANCON, E.; GUO, S.; LOK, J.; TYMIANSKI, M.; LO, E. H. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. **Trends. Pharmacol. Sci.**, v. 2, n. 5, p. 268-275, 2008.

BLOCH, B.; LING, N.; BENOIT, R.; WEHRENBURG, W. B.; GUILLEMIN, R. Specific depletion of immunoreactive growth hormone-releasing factor by mono sodium glutamate in rat median eminence. **Nature**, v. 307, p. 272–273, 1984.

BORJIGIN, J.; WANG, M. M.; SNYDER, S. H. Diurnal Variation in mRNA Encoding Serotonin N-Acetyltransferase in Pineal Gland. **Nature**, v. 378, p. 783-785, 1995.

BOUATIA-NAJI, M.; BONNEFOND, A.; CAVALCANTI-PROENCA, C. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. **Nat. Genet.**, v. 41, p. 89–94, 2009.

BRAY, G. A.; GALLAGHER Jr, T. F. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. **Medicine**, v. 54, p. 301–330, 1975.

BROWN, R. L.; ROBINSON, P. R. Melanopsin--shedding light on the elusive circadian photopigment. **Chronobiol. Int.**, v. 21, n. 2, p. 189-204, 2004.

CAMPOS, S. E.; AYALA, G. F.; RUBIO, P. C.; ROMAN, R. R. Neonatal monosodium glutamate increases ethanol susceptibility effects in adult mice. **Proc. West. Pharmacol. So.**, v. 45, p. 44–46, 2002.

CARDINALI, D. P.; CANO, P.; JIMENEZ-ORTEGA, V.; ESQUIFINO, A. I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. **Neuroendocrinology**, v. 93, p. 133–142, 2011.

CARDINALI, D. P.; BERNASCONI, P. A. S.; REYNOSO, R.; TOSO, C. F. R.; SCACCHI, P. Melatonin May Curtail the Metabolic Syndrome: Studies on Initial and Fully Established Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 14, p. 2502-2514, 2013.

CHAMBERS, J. C.; ZHANG, W.; ZABANEH, D. Common genetic variation near melatonin receptor MTNR1B contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians. **Diabetes**, v. 58, p. 2703–2708, 2009.

CHAMPNEY, T. H.; STEGER, R. W.; CHRISTIE, D. S.; REITER, R. J. Alterations in components of the pineal melatonin synthetic pathway by acute insulin stress in the rat and Syrian hamster. **Brain Res.**, v. 338, p. 25-32, 1985.

CHOI, B. H.; CHAE, H. D.; PARK, T. J.; OH, J.; LIM, J.; KANG, S. S.; HA, H.; KIM, K. T. Protein Kinase C Regulates the Activity and Stability of Serotonin N-acetyltransferase. **J. Neurochem.**, v. 90, p. 442-454, 2004.

CIPOLLA-NETO, J.; BARTOL, I.; SERAPHIM, P. M.; AFECHE, S. C.; SCIALFA, J. H.; PERAÇOLI, A. M. The effects of lesions of the thalamic intergeniculate leaflet on the pineal metabolism. **Brain Res.**, v. 691, p. 133-141, 1995.

CIPOLLA-NETO, P.; SKORUPA, A. L.; RIBEIRO-BARBOSA, E. C.; BARTOL, I.; MOTA, S. R.; AFECHE, S. C.; DELAGRANGE, P.; GUARDIOLA-LEMAITRE, B.; CANTERAS, N. S. The Role of the Retrochiasmatic Area in the Control of Pineal Metabolism. **Neuroendocrinology**, v. 69, p. 97–104, 1999.

CIPOLLA-NETO, J; AFECHE, S. C. Glândula pineal. In: Aires, M.M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 980-990.

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; AFECHE, S. C.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin, Energy Metabolism and Obesity: a Review. **J. Pineal Res.**, 2014.

CONTRERAS-ALCANTARA, S.; BABA, K.; TOSINI, G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. **Obesity**, v. 18, n. 9, p. 1861-1863, 2010.

COON, S. L.; ROSEBOON, P. H.; BALER, R.; WELLER, J. L.; NAMBOODIRI, M. A.; KOONIN, E. V.; KLEIN, D. C. Pineal Serotonin N-Acetyltransferase: Expression Cloning and Molecular Analysis. **Science**, v. 270, p. 1681-1683, 1995.

CORBALÁN-TUTAU, D.; MADRID, J. A.; NICOLÁS, F.; GARAULET, M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. **Physiol. Behav.** 2012.

CORNELLISSEN, G.; HALBERG, F.; SEBBINGS, J.; HALBERG, E.; CARANDENTE, F.; HIS, B. Chronobiometry with pocket calculators and computer systems. **Ric.Clin.Lab.**, v.10, p. 333–385, 1980.

CORNIER, M. A.; DABELEA, D.; HERNANDEZ, T. L.; LINDSTROM, R. C.; STEIG, A. J.; STOB, N. R.; VAN PELT, R. E.; WANG, H.; ECKEL, R. H. The metabolic syndrome. **Endocr.Rev.**, v. 29, p. 777–822, 2008.

CSABA, G. Receptor ontogeny and hormonal imprinting. **Experientia**, v. 42, p. 750-759, 1986.

CUNHA, N. V.; DE ABREU, S. B.; PANIS, C.; GRASSIOLLI, S.; GUARNIER, F. A.; CECCHINI, R.; MAZZUCO, T. L.; PINGE-FILHO, P.; MARTINS-PINGE, M. C. Cox-2 inhibition attenuates cardiovascular and inflammatory aspects in monosodium glutamate-induced obese rats. **Life Sciences**, v. 87, p. 375-381, 2010.

CUNHA, N. V.; PINGE-FILHO, P.; NETO, O. B.; GRASSIOLLI, S.; MARTINS-PINGE, M. C. Cox-2 inhibition does not reverse the increased sympathetic modulation in MSG obese rats. **AutonomicNeurosci.**, v. 165, p. 201-204, 2011.

CURY, R.; PROCÓPIO, J. **Fisiologia básica**. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009. 857 p.

DANDONA, P.; GHANIM, H.; CHAUDHURI, A. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. **Exp. Mol. Med.**, v. 42, p. 245–253, 2010.

DAS, U. N.; FAMS, M. D. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v. 17, p. 953–966, 2001.

DEGUCHI, T.; AXELROD, J. Sensitive assay for serotonin N-acetyltransferase activity in rat pineal. **Anal.Biochem.**, v. 50, p. 176-179, 1972.

DOLNIKOFF, M. S.; KATER, C. E.; EGAMI, M.; de ANDRADE, I. S.; MARMO, M. R. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rat. **Neuroendocrinology**, v. 48, p. 645-649, 1988.

DUBOCOVICH, M. L.; MARKOWSKA, M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. **Endocrinology**, v. 27, p. 101–110, 2005.

EDELSTEIN, K; PFAUS, J. G.; RUSAK, B; AMIR, S. Neonatal monosodium glutamate treatment prevents effects of constant light on circadian temperature rhythms of adult rats. **Brain Res.**, v. 675, p. 135-142, 1995.

EDELSTEIN, K.; AMIR, S. The intergeniculate leaflet does not mediate the disruptive effects of constant light on circadian rhythms in the rat. **Neuroscience**, v. 90, n. 3, p. 1093-1101, 1999.

EHRET, M.; PEVET, P.; MAITRE, M. Tryptophan Hydroxylase Synthesis Is Induced 3'5'-Cyclic Adenosine Monophosphate During Circadian Rhythm. **J. Neurochem.**, v. 57, p. 1516-1521, 1991.

ERLICH, S. S.; APUZZO, M. L. J. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. **J. Neurosurg.**, v. 63, p. 321-41, 1985.

ESPINO, J.; PARIENTE, J. A.; RODRÍGUEZ, A. B. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. **World J. Diabetes**, v. 2, n. 6, p. 82-91, 2011.

FERNANDES, P. A.; BOTHOREL, B.; CLESSE, D.; MONTEIRO, A. W.; CALGARI, C.; RAISON, S.; SIMONNEAUX, V.; MARKUS, R. P. Local corticosterone infusion enhances nocturnal pineal melatonin production in vivo. **J. Neuroendocrinol.**, v. 21, n. 2, p. 90-97, 2009.

FERRARI, E.; FRASCHINI, F.; BRAMBILLA, F. Hormonal circadian rhythms in eating disorders. **Biol. Psychiatry**, v. 27, p. 1007–1020, 1990.

FERREIRA, L. B.; CESARETTI, M. L.; VOLTERA, A. F.; GINOZA, M.; KOHLMANN Jr, O. Effects of the overlapping between an experimental model of neuroendocrine obesity with arterial hypertension under blood pressure, body weight and metabolic and renal parameters in rats. **J. Bras. Nefrol.**, v. 33, n. 3, p. 338-344, 2011.

FERREIRA, D. S.; AMARAL, F. G.; MESQUITA, C. C.; BARBOSA, A. P. L.; LELLIS-SANTOS, C.; TURATI, A. O.; SANTOS, L. R.; SOLLON, C. S.; GOMES, P. R.; FARIA, J. A.; CIPOLLA-NETO, J.; BORDIN, S.; ANHE, G. F. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, e.38795, 2012.

FRESE, T.; BACH, A. G.; MÜHLBAUER, E.; PÖNICKE, K.; BRÖMME, H. J.; WELP, A.; PESCHKE, E. Pineal melatonin synthesis is decreased in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. **Life Sci.**, v. 85, p. 526-533, 2009.

FURUYA, D. T.; POLETTO, A. C.; FAVARO, R. R.; MARTINS, J. O.; ZORN, T. M. T.; MACHADO, U. F. Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate-treated obese mice. **Metab.Clin.and Exp.**, v. 59, p. 395-399, 2010.

GARAULET, M.; ORDOVÁS, J. M.; MADRID, J. A. Chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. **Int. J. Obes.**, v. 34, p. 1667–1683, 2010.

GARCIA, R. A. P.; AFECHE, S. C.; SCIALFA, J. H.; AMARAL, F. G.; SANTOS, S. H. J.; LIMA, F. B.; YOUNG, M. B.; CIPOLLA-NETO, J. Insulin modulates

norepinephrine-mediated melatonin synthesis in culture pineal gland. **Life Sci.**, v. 82, p. 108-114, 2008.

GARCIA, R. A. P.; MARÇAL, A. C.; ANDRADE, J. S.; CARMO-BUONFIGLIO, D.; AMARAL, F. G.; AFECHE, S. C.; CIPOLLA-NETO, J.; CARVALHO, C. R. O. Insulin temporal sensitivity and its signaling pathway in the rat pineal gland. **Life Sci.**, v. 87, p. 169-174, 2010.

GASTEL, J. A.; ROSEBOOM, P. H.; RINALD, P. A.; WELLER, J. L.; KLEIN, D. C. Melatonin Production: Proteasomal Proteolysis in serotonin N-Acetyltransferase Regulation. **Science**, v. 279, p. 1358-1360, 1998.

GOLDMAN, B. D. Mammalian photoperiodic system: Formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. **J. Biol. Rhythms**, v. 16, p. 283–301, 2001.

GREEN, C. B.; TAKAHASHI, J. S.; BASS, J. The meter of metabolism. **Cell**, v. 134, p. 728-742, 2008.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Ann.Rev. Immunol.**, v. 29, p. 415-445, 2011.

HAGITA, S.; OSAKA, M.; SHIMONADO, K.; YOSHIDA, M. Adipose inflammation initiates, recruitment of leukocytes to mouse femoral artery: role of adipo-vascular axis in chronic inflammation. **Plos One**, v. 6, n. 5, p. 1-11, 2011.

HANNIBAL, J.; FAHRENKRUG, J. Melanopsin: a novel photopigment involved in the photoentrainment of the brain's biological clock? **Ann. Med.**, v. 34, n. 5, p. 401-407, 2002.

HARDELAND, R. Neurobiology, pathophysiology and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. **The Scient. W. J.**, 2012.

HARDELAND, R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus—Consequences to Melatonin Dysfunction. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 14, p. 5817-5841, 2013.

HASTINGS, M. H.; REDDY, A. B.; MAYWOOD, E. S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 4, p. 649-661, 2003.

HATTAR, S.; LIAO, H. W.; TAKAO, M.; BERSON, D. M.; YAU, K. W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. **Science.**, v. 295, n. 5557, p. 1065-1070, 2002.

HE, K.; ZHAO, L.; DAVIGLUS, M. L.; DYER A. R.; VAN HORN, L.; GERSIDE, D.; ZHU, L.; GUO, D.; WU, Y.; ZHOU, B.; STAMLER, J. Association of Monosodium Glutamate Intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP study. **Obesity**, v. 16, p. 1875-1880, 2008.

HE, K.; DU, S.; XUN, P.; SHARMA, S.; WANG, H.; ZHAI, F.; POPKIN, B. Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 93, p. 1328-1336, 2011.

HERDER, C.; SCHNEITLER, S.; RATHMAN, W.; HAASTERT, B.; SCHNEITLER, H.; WINKLER, H.; BREDAHL, R.; HAHNLOSER, E.; MARTIN, S. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, p. 4569-4574, 2007.

HIKICHI, T.; TATEDA, N.; MIURA, T. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy. **Clin. Ophthalmol.**, v. 5, p. 655-660, 2011.

HILL, J. M.; LESNIAK, M. A.; PERT, C. B.; ROTH, J. Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. **Neuroscience**, v. 17, n. 4, p. 1127-1138, 1986.

HIRATA, A. E.; ANDRADE, I. S.; VASKEVICIUS, P.; DOLNIKOFF, M. S. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 30, p. 671-674, 1997.

HOCHBERG, I.; HOCHBERG, Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. **Obes. Rev.**, v. 11, p. 709-721, 2010.

HUANG, Z.; LIU, T.; CHATTORAJ, A.; AHMED, S.; WANG, M. M.; DENG, J.; SUN, X.; BORJIGIN, J. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland. **J. Pineal Res.**, v. 45, p. 506-514, 2008.

HUANG, Z.; LIU, T.; BORJIGIN, J. N-Terminal Residues Regulate Proteasomal Degradation of ANAT. **J. Pineal Res.**, v. 48, p. 290-296, 2010.

INSAWANG, T.; SELMI, C.; CHA'ON, U.; PETHLERT, S.; YONGVANIT, P.; AREEJITRANUSORN, P.; BOONSIRI, P.; KHAMPITAK, T.; TANGRASSAMEEPRASERT, R.; PINITSOONTORN, C.; PRASONGWATTANA, V.; GERSHWIN, M. E.; HAMMOCK, B. D. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. **Nutrit. & Metab.**, v. 9, p. 50-56, 2012.

IUVONE, P. M.; TOSINI, G.; POZDEYEV, N.; HAQUE, R.; KLEIN, D. C.; CHAURASIA, S. S. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. **Prog. Retin Eye Res.**, v. 24, p. 433-456, 2005.

KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 106, p. 473-481, 2000.

KAR, S.; CHABOT, J. G.; QUIRION, R. Quantitative autoradiographic localization of [125I] Insulin-like growth factor I, [125I] Insulin-like growth factor II, and [125I] Insulin receptor binding sites in developing and adult rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 333, p. 375-397, 1993.

KARLSSON, B.; KNUTSSON, A.; LINDAHL, B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. **Occup. Environ. Med.**, v. 58, p. 747-752, 2001.

KERKÉRIAN, L.; PELLETIER, G. Effects of γ -glutamate administration on neuropeptide Y-containing neurons in the rat hypothalamus. **Brain Res.**, v. 369, p. 388-390, 1986.

KIM, J.; BAILEY, M. J.; HO, A. K.; MOLLER, M.; GAILDRAT, P.; KLEIN, D. C. Daily Rhythm in Pineal Phosphodiesterase (PDE) Activity Reflects Adrenergic/3,5-Cyclic Adenosine 5-Monophosphate Induction of the PDE4B2 Variant. **Endocrinology**, v. 148, n. 4, p. 1475-1485, 2007.

KIM, J. Y.; CHEONG, H. S.; PARK, B. L.; BAIK, S. H.; PARK, S.; LEE, S. W.; KIM, M. H.; CHUNG, J. H.; CHOI, J. S.; KIM, M. Y.; YANG, J. H.; CHO, D. H.; SHIN, H. D.; KIM, S. H. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. **BMC Medic. Genet.**, v. 12, p. 82-89, 2011.

KIZER, J. S.; NEMEROFF, C. B.; YOUNGBLOOD, W. W. Neurotoxic aminoacids and structurally analogs. **Pharmacol. Rev.**, v. 29, n. 4, p. 301-318, 1978.

KLEIN, D. C.; BERG, G. R.; WELLER, J. Melatonin Synthesis: Adenosine 3',5'-Monophosphate and Norepinephrine Stimulate N-Acetyltransferase. **Science**, v. 168, p. 979-980, 1970.

KLEIN, D. C.; WELLER, J. L. Indole Metabolism in the Pineal Gland: A Circadian Rhythm in N-Acetyltransferase. **Science**, v. 169, p. 1093-1095, 1970.

KLEIN, D. C.; WELLER, J. L. Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. **Science**, v. 177, p. 532-533, 1972.

KLEIN, D. C.; BUDA, M. J.; KAPOOR, C. L.; KRISHNA, G. Pineal serotonin N-acetyltransferase activity: abrupt decrease in adenosine 3',5'-monophosphate may be signal for "turnoff". **Science**, v. 199, p. 309-311, 1978.

KLEIN, D. C.; SUGDEN, D.; WELLER, J. L. Postsynaptic α -Adrenergic Receptors Potentiate the β -Adrenergic Stimulation of Pineal Serotonin N-Acetyltransferase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 80, p. 599-603, 1983.

KLEIN, D. C.; ROSEBOOM, P. H.; COON, S. L. New Light Is Shining on the Melatonin Rhythm Enzyme. **TEM**, v. 7, n. 3, p. 106-112, 1996.

KLEIN, D. C.; GAGULY, S.; COON, S.; WELLER, J. L.; OBSIL, T.; RICKMAN, A.; DYDA, F. 14-3-3 Proteins and Photoneuroendocrine Transduction: Role in Controlling the Daily Rhythm in Melatonin. **Biochem. Soc. Transact.**, v. 30, p. 365-373, 2002.

KNUTSON, K. L.; RYDEN, A. M.; MANDDER, B. A.; VAN CAUTER, E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. **Arch. Intern. Med.**, v. 166, p. 1768-1774, 2006.

KOCH, M.; MAUHIN, V.; STEHLE, J.H.; SCHOMERUS, C.; KORF, H. W. Dephosphorylation of pCREB by Protein Serine/Threonine Phosphatases Is Involved in Inactivation of Aanat Gene Transcription in Rat Pineal Gland. **J. Neurochem.**, v. 85, p. 170-179, 2003.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levi Fisiologia**. Tradução 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2009. 844p.

KOHSAKA, A.; LAPOSKY, A. D.; RAMSEY, K. M.; ESTRADA, C.; JOSHU, C.; KABAYASHI, Y.; TUREK, F. W.; BASS, J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. **Cell. Metab.**, v. 6, p. 414-421, 2007.

KOISTINEN, H. A.; FORSGREEN, M.; WALLBERG, H. H.; ZIERATH, J. R. Insulin action on expression of novel adipose genes in healthy and type 2 diabetic subjects. **Obes. Res.**, v.12, p. 25-31, 2004

KONRAD, S. P.; FARAH, V.; RODRIGUES, B.; WICHI, R. B.; MACHADO, U. F.; LOPES, H. F.; SCHAAN, B. D.; ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C. Monosodium glutamate neonatal treatment induces cardiovascular autonomic function changes in rodents. **Clinics**, v. 67, n. 1, p. 1209-1214, 2012.

KORF, H. W.; SCHOMERUS, C.; STEHLE, J. H. The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. **Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.**, v. 146, p. 1-10, 1998.

KORKMAZ, A.; TOPAL, T.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Role of melatonin in metabolic regulation. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 10, p. 261-270, 2009.

KOVACS, M.; FANCSIK, A.; HRABOVSKY, E.; MEZO, I.; TEPLAN, I.; FLERKO, B. Effects of continuous and repetitive administration of a potent analog of GH-RH (1-30)-NH₂ on the GH release in rats treated with monosodium glutamate. **J. Neuroendocrinol.**, v. 7, p. 703-712, 1995.

KOVACS, M.; HALMOS, G.; GROOT, K.; IZDEBSKI, J.; SCHALLY, A. V. Chronic administration of a new potent agonist of growth hormone-releasing hormone induces compensatory linear growth in growth hormone deficient rats: mechanism of action. **Neuroendocrinology**, v. 64, p. 169–176, 1996.

KOVACS, M.; KINEMAN, R. D.; SCHALLY, A. V.; FLERKO, B.; FROHMAN, L. A. Increase in mRNA concentration of pituitary receptors for growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues after neonatal monosodium glutamate treatment. **J. Neuroendocrinol.**, v. 12, p. 335-341, 2000.

KUBO, T.; KOHIRA, R.; OKANO, T.; ISHIKAWA, K. Neonatal glutamate can destroy the hippocampal CA1 structure and impair discrimination learning in rats. **Brain Res.**, v. 616, p. 311-314, 1993.

KUBOTA, A.; NAKACAWA, Y.; IGARASHI, Y. Studies of gene expression. In liver of insulin-like growth factor (IGF) –I. **Horm. Metab. Res.**, v. 26, p. 497-503, 1994.

LAGATHU, C.; BASTARD, J. P.; AUCLAIR, M.; MAACHI, M.; CAPEAU, J.; CARON, M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 311, p. 372-379, 2003.

LANGENBERG, C.; PASCOE, L.; MARI, A.; TURA, A.; LAAKSO, M.; FRAYLING, T. M.; BARROSO, I.; LOOS, R. J. F.; WAREHAN, N. J.; WALKER, M. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. **Diabetologia**, v. 52, p. 1537-1542, 2009.

LARSEN, P. J. Tracing autonomic innervation of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. **Microsc. Res. Tech.**, v. 46, p. 296–304, 1999.

LEGUISAMO, N. M.; LEHNEN, A. M.; MACHADO, U. F.; OKAMOTO, M. M.; MARKOSKI, M. M.; PINTO, G. H.; SCHAAN, B. D. GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 11, p. 100-110, 2012.

LEHNEN, A. M.; LEGUISAMO, N. M.; PINTO, G. H.; MARKOSKI, M. M.; DE ANGELIS, K.; MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 9, p. 67, 2010.

LENGVARI, I. Effect of perinatal monosodium glutamate treatment on endocrine functions of rats in maturity. **Acta Biol. Acad. Sci. Hung.**, v. 28, p. 133–141, 1977.

LIMA, F. B.; MATSUSHITA, D. H.; HELL, N. S.; DOLNIKOFF, M. S.; OKAMOTO, M. M.; CIPOLLA-NETO, J. The regulation of insulin action in isolated adipocytes. Role of the periodicity of food intake, time of the day and melatonin. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, p. 995-1000, 1994.

LIMA, F. B.; MACHADO, U. F.; BARTOL, I.; SERAPHIM, P. M.; SUMIDA, D. H.; MORAES, S. M. F.; HELL, N. S.; OKAMOTO, M. N. O.; SAAD, M. J.; CARVALHO, C. R. O.; CIPOLLA-NETO, J. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. E934- E941, 1998.

LORDEN, J. F.; CAUDLE, A. Behavioral and endocrinological effects of single injections of monosodium glutamate in the mouse. **Neurobehav.Toxicol.Teratol.**, v. 8, n. 5, p. 509-19, 1986.

LUCASSEN, E. A.; ROTHER, K. I.; CIZZA, G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1264, p. 110–134, 2012.

LYSSENKO, V.; NAGORNY, C. L.; ERDOS, M. R. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. **Nat. Genet.**, v. 41, p. 82–88, 2009.

MACHO, L.; HROMADOVÁ, M.; STRBÁK, V. The adrenal function in the rats with different growth rate. **Endocrinol.Exp.**, v. 4, p. 25-30, 1970.

MACHO, L.; FICKOVÁ, M.; JEZOVÁ, D.; ZÓRAD, S. Late Effects of Postnatal Administration of Monosodium Glutamate on Insulin Action in Adult Rats. **Physiol. Res.**, v. 49, n. 1, p. 79-85, 2000.

MACHADO, U. F.; SHIMIZU, I.; SAITO, M. Reduced content and preserved translocation of glucose transporter (GLUT4) in white adipose tissue of obese mice. **Physiol. Behav.**, v. 55, p. 621-625, 1994.

MAITER, D.; UNDERWOOD, L. E.; MARTI, J. B.; KOENIG, J. I. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. **Endocrinology**, v. 128, p. 1100–1106, 1991.

MARKUS, R. P.; FERREIRA, Z. S.; FERNANDES, P. A.; CECON, E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. **Neuroimmunomodulation.**, v. 14, n. 3-4, p. 126-133, 2007.

MARONDE, E.; PFEFFER, M.; OLCESE, J.; MOLINA, C. A.; SCHLOTTER, F.; DEHGhani, F.; KORF, H. W.; STEHLE, J. H. Transcription factors in neuroendocrine regulation: rhythmic changes in pCREB and ICER levels frame melatonin synthesis. **J. Neurosci.**, v. 19, p. 3326-3336, 1999.

MARTINS, A. C.; SOUZA, K. L.; SHIO, M. T.; MATHIAS, P. C.; LELKES, P. I.; GARCIA, R. M. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. **Life Sci.**, v. 74, n. 26, p. 3211-3222, 2004.

MATTOS, A. M. S.; XAVIER, C. H.; KARLEN-AMARANTE, M.; DA CUNHA, N. V.; FONTES, M. A. P.; MARTINS-PINGE, M. C. Renal sympathetic nerve activity is increased in monosodium glutamate induced hyperadipose rats. **Neuroscience Letters**, v. 522, p. 118-122, 2012.

MATSUZAWA, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. **FEBS Lett**, v.580, p.2917–2921, 2006.

MATYSKOVÁ, R.; MALETÍNSKÁ, L.; MAIXNEROVÁ, J.; PIRNÍK, Z.; KISS, A.; ZELEZNÁ, B. Matyšková R, Maletínská L, Maixnerová J, Pirník Z, Kiss A, Zelezná B: 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, p. 727–734, 2008.

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, p. 73-83, 1999.

MOORE, R. Y.; KLEIN, D. C. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. **Brain Res.**, v.71, p. 17–33, 1974.

MOORE, R. Y. The enigma of the geniculohypothalamic tract: why two visual entraining pathways? **J. Interdiscipl. Cycle Res.**, v. 23, p. 144-152, 1992.

MOORE, R. Y.; Leak, R. K. Suprachiasmatic nucleus. In: Takahashi, J. S., Turek, F.W., Moore, R.Y. **Circadian Clocks: Handbook of Behavioral Neurobiology**. New York: Academic Plenum, 2001. Cap. 12. p. 141–179.

MORRISON, J. F. B.; SHEHABS, S.; SHEEN, R.; DHANASEKARAN, S.; SHAFFIULLAH, M.; BROWN, E. M. Sensory and autonomic nerve changes in the monosodium glutamate-treated rat: a model of type II diabetes. **Exp. Physiol.**, v. 93, n. 2, p. 213-222, 2007.

MULDER, H.; NAGORNY, C. L.; LYSSENKO, V.; GROOP, L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. **Diabetologia**, v. 52, p. 1240–1249, 2009.

MYABO, S.; YAMAMURA, I.; OOYA, E.; AOYAGI, N.; HORIKAWA, Y.; HOYASHI, S. Effects of neonatal treatment with monosodium glutamate on circadian locomotor rhythm in the rat. **Brain Res.**, v. 339, n. 2, p. 201-208, 1985.

NAGATA, M.; SUZUKI, W.; LIZUKA, S.; TABUCHI, M.; MARUYAMA, H.; ABURADA, M.; MIYAMOTO, K. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. **Exp. Anim.**, v. 55, p. 109-115, 2006.

NAKAGAWA, T.; UKAI, K.; GOMITA, Y.; OKAMURA, H. 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, p. 239-49, 2000.

NDUHIRABANDI, E. F.; du TOIT, E. F.; LOCHNER, A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? **Acta Physiol.**, v. 205, p. 209–223, 2012.

NEMEROFF, C. B.; KONKOL, R. J.; BISSETTE, G.; YOUNGBLOOD, W.; MARTIN, J. B.; BRAZEAU, P.; RONE, M. S.; PRANGE, A. J.; BREESE, G. R.; KIZER, J. S. Analysis of the disruption in hypothalamic-pituitary regulation in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate (MSG): evidence for the involvement of tuberoinfundibular cholinergic and dopaminergic systems in neuroendocrine regulation. **Endocrinology**, v. 101, n. 2, p. 613-622, 1977.

NEMEROFF, C. B.; LAMARTINIERE, C. A.; MASON, G. A.; SQUIBB, R. E.; HONG, J. S.; BONDY, S. C. Marked reduction in gonadal steroid hormone levels in rats treated neonatally with monosodium glutamate: further evidence for disruption of hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation. **Neuroendocrinology**, v. 33, p. 265-267, 1981.

NISHIDA, S.; SEGAWA, T.; MURAI, I.; NAKAGAWA, S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restorations of Delta-5 desaturase activity. **J. Pineal Res.**, v. 32, n. 1, p. 26–33, 2002.

NISHIDA, S.; SATO, R.; MURAI, I.; NAKAGAWA, S. Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats. **J. Pineal Res.**, v. 35, p. 251–256, 2003.

ODA, E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. **ActaDiabetol**, v. 49, p. 89-95, 2012.

OLCESE, J. Neuropeptide Y: an endogenous inhibitor of norepinephrine-stimulated melatonin secretion in the rat pineal gland. **J. Neurochem**, v. 57, n. 3, p. 943-947, 1991.

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

PAPA, P. C.; SERAPHIM, P. M.; MACHADO, U. F. Loss of weight restores GLUT4 content in insulin-sensitive tissues of monosodium glutamate-treated mice. **Int. J. Obes.**, v. 21, p. 1065-1070, 1997.

PAPA, P. C.; VARGAS, A. M.; SILVA, J. L. T.; NUNES, M. T.; MACHADO, U. F. GLUT4 protein is differently modulated during development of obesity in monosodium glutamate-treated mice. **Life Sci.**, v. 71, p. 1917-1928, 2002.

PARFITT, A.; WELLER, J. L.; KLEIN, D. C. Beta adrenergic-blockers decrease adrenergically stimulated N-acetyltransferase activity in pineal glands in organ culture. **Neuropharmacology**, v. 15, p. 353-358, 1976.

PELICIARI-GARCIA, R. A.; ANDRADE-SILVA, J.; CIPOLLA-NETO, J. CARVALHO, C. R. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. **Biomed.Res. Int.**, v. 2013, Article ID 546516, 8 pages.

PERELLO, M.; GAILLARD, R. C.; CHISARI, A.; SPINEDI, E. Adrenal enucleation in MSG-damaged hyperleptinemic male rats transiently restores adrenal sensitivity to leptin. **Neuroendocrinology**, v. 78, n. 3, p. 176-184, 2003.

PEREZ-LEON, J. A.; WARREN, E. J.; ALLEN, C. N.; ROBINSON, D. W.; BROWN, R. L. Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock. **Eur. J. Neurosci.**, v. 24, n. 4, p. 1117-1123, 2006.

PERREAU-LENZ, S.; KALSBECK, A.; GARIDOU, M. L.; WORTEL, J.; VAN DER VILET, J.; VAN HEIJNINGEN, C.; SIMONNEAUX, V.; PÉVET, P.; BUIJS, R. M. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. **Eur. J. Neurosci.**, v. 17, p. 221-228, 2003.

PESCHKE, E.; FAUTECK, J. D.; MUSSHOF, U.; SCHMIDT, F.; BECKMANN, A.; PESCHKE, D. Evidence for a melatonin receptor within pancreatic islets of neonate rats: functional, autoradiographic, and molecular investigations. **J. Pineal Res.**, v. 28, p. 156-164, 2000.

PESCHKE, E.; FRESE, T.; CHANKIEWITZ, E.; PESCHKE, D.; PREISS, U.; SCHENEYER, U.; SPESSERT, R.; MUHLBAUER, E. Diabetic Goto-Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. **J. Pineal Res.**, v. 40, p. 135-143, 2006.

PESCHKE, E.; STUMPF, I.; BAZWINSKY, I.; LITVAK, L.; DRALLE, H.; MÜHLBAUER, E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? **J. Pineal Res.**, v. 42, p. 350-358, 2007.

PESCHKE, E.; WOLGAST, S.; BAZWINSKY, I.; PONICKE, K.; MUHLBAUER, E. Increased melatonin synthesis in pineal gland of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes. **J. Pineal Res.**, v. 45, p. 439-448, 2008.

PESCHKE, E.; MUHLBAUER, E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 24, n. 5, p. 829-841, 2010.

PESCHKE, E.; HOFMANN, K.; BAHR, I.; STRECK, S.; ALBRECHT, E.; WEDEKIND, D.; MUHLBAUER, E. The insulin-melatonin antagonism: studies in the LEW.1AR1-*iddm* rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus). **Diabetologia**, v. 54, p. 1831-1840, 2011.

PESCHKE, E., HOFMANN, K., PONICKE, K., WEDEKIND, D.; MUHLBAUER, E. Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin-melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes. **J. Pineal Res.**, v. 52, p. 389-396, 2012.

PÉVET, P.; BOTHOREL, B.; SLOTTEN, H.; SUBOUREAU, M. The chronobiotic properties of melatonin. **Cell. Tissue Res.**, v. 309, p. 183-191, 2002.

PICKARD, G. E.; TUREK, F. W.; LAMPERTI, A. A.; SILVERMAN, J. The Effect of Neonatally Administered Monosodium Glutamate (MSG) on the Development of Retinofugal Projections and the Entrainment of Circadian Locomotor Activity. **Behav. Neural Biol.**, v. 34, p. 449-526, 1982.

PICINATO, M. C.; HABER, E. P.; CIPOLLA-NETO, J.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. Melatonin inhibits insulin secretion and decreases PKA levels without interfering with glucose metabolism in rat pancreatic islets. **J. Pineal Res.**, v. 33, p. 156-160, 2002a.

PICINATO, M. C.; HABER, E. P.; CARPINELLI, A. R.; CIPOLLA-NETO, J. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. **J. Pineal Res.**, v. 33, p. 172-177, 2002b.

PICINATO, M. C.; HIRATA, A. E.; CIPOLLA-NETO, J.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; ANHÊ, G. F.; CARPINELLI, A. R. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. **J. Pineal Res.**, v. 44, n. 1, p. 88-94, 2008.

POTHWALA, P.; JAIN, S. K.; YATURU, S. Metabolic syndrome and cancer. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 7, p. 279–288, 2009.

PROVENCIO, I.; RODRIGUES, I. R.; JIANG, G.; HAYES, W. P.; MOREIRA, E. F.; ROLLAG, M. D. A novel human opsin in the inner retina. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 2, p. 600-605, 2000.

PRUNET-MARCASSUS, B.; DESBAZEILLE, M.; BROS, A.; LOUCHE, K.; DELAGRANGE, P.; RENARD, P.; CASTEILLA, L.; PENICAUD, L. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. **Endocrinology**, v. 144, p. 5347–5352, 2003.

RAHMOUNI, K. Leptin-induced sympathetic nerve activation: signaling mechanisms and cardiovascular consequences in obesity. **Current Hypertens. Rev.**, v. 6, p. 104-109, 2010.

RANA, J. S.; NIEUWDORP, M.; JUKEMA, J. W.; KASTELEIN, J. J. Cardiovascular metabolic syndrome- an interplay of obesity inflammation, diabetes and coronary heart disease. **Diab., Obes. Metab.**, v. 9, p. 218-232, 2007.

REITER, R. J. Pineal Gland: Interface Between the Photoperiodic Environment and the Endocrine system. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 1, p. 13-19, 1991.

REITER, R. S.; TAN, D.; KORKMAZ, A.; MA, S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. **Ann. Med.**, v. 44, p. 564-577, 2012.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, v. 418, p. 935–941, 2002.

REUSS, S.; SCHRODER, H. Neuropeptide Y effects on pineal melatonin synthesis in the rat. **Neurosc. Lett.**, v. 74, n. 2, p. 158-162, 1987.

RIBELAYGA, C.; PEVET, P.; SIMONEAUX, V. Adrenergic and Peptidergic Regulations of Hydroxyindole-O-Methyltransferase Activity in Rat Pineal Gland. **Brain Res.**, v. 777, p. 247-250, 1997.

RIBELAYGA, C.; GARIDOU, M. L.; MALAN, A.; GAVER, F.; CALGARI, C.; PEVET, P.; SIMONEAUX, V. Photoperiodic Control of the Rat Pineal Arylalkylamine-N-Acetyltransferase and Hydroxyindole-O-Methyltransferase Gene expression and Its Effect on Melatonin Synthesis. **J. Biol. Rhythms**, v. 14, p. 105-115, 1999a.

RIBELAYGA, C.; GAVER, F.; CALGARI, C.; PEVET, P.; SIMONEAUX, V. Photoneural Regulation of Rat Pineal Hydroxindole-O-Methyltransferase (HIOMT) Messenger Ribonucleic Acid Expression: An Analysis of Its Complex Relationship with HIOMT Activity. **Endocrinology**, v. 140, n. 3, p. 1375-1384, 1999b.

ROBEVA, R.; KIRILOV, G.; TOMOVA, A.; KUMANOV, P. Melatonin–insulin interactions in patients with metabolic syndrome. **J. Pineal Res.**, v. 44, p. 52–56, 2008.

ROMAN-RAMOS, R.; ALMANZA-PERES, J. C.; GARCIA-MACEDO, R.; BLANCAS-FLORES, G.; FORTIS-BARRERA, A.; JASSO, E. I.; GARCIA-LORENZANA, M.; CAMPOS-SEPULVEDA, A. E.; CRUZ, M.; AGUILAR, F. J. A. Monosodium Glutamate Neonatal Intoxication Associated with Obesity in Adult Stage is Characterized by Chronic Inflammation and Increased mRNA Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Mice. **Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.**, v. 108, p. 406–413, 2011.

ROSEBOOM, P. H.; COON, S. L.; BALER, R.; Mc CUNE, S. K.; WELLER, J. L.; KLEIN, D. C. Melatonin Synthesis of the More Than 150-Fold Nocturnal Increase in Serotonin N-Acetyltransferase Messenger Ribonucleic Acid in the Rat Pineal Gland. **Endocrinology**, v. 137, n. 7, p. 3033-3044, 1996.

RUDIC, R. D.; MACNAMARA, P.; CURTIS, A. M.; BOSTON, R. C.; PANDA, S.; HOGENESCH, J. B.; FITZGERALD, G. A. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. **PLoS Biol.**, v. 2, n. 11, p. e377, 2004.

RUSAK, B.; ZUCKER, I. Neural regulation of circadian rhythms. **Physiol. Rev.**, v. 59, p. 449-526, 1979.

SASAKI, Y.; SUZUKI, W.; SHIMADA, T.; LIZUKA, S.; NAKAMURA, S.; NAGATA, M.; FUJIMOTO, M.; TSUNEYAMA, K.; HOKAO, R.; MIYAMOTO, K.; ABURADA, M. Dose dependent development of diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis in monosodium glutamate-induced obese mice. **Life Sci.**, v. 85, p. 490–498, 2009.

SÁNCHEZ-BARCELÓ, E. J.; MEDIAVILLA, M. D.; TAN, D. X.; REITER, R. J. “Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials”. **Curr.Med. Chem.**, v. 17, n. 19, p. 2070–2095, 2010.

SHANAHAN, T. L.; KRONAUER, R. E.; DUFFY, J. F.; WILLIAMS, G. H.; CZEISLER, C. A. Melatonin rhythm observed throughout a three-cycle bright-light stimulus designed to reset the human circadian pacemaker. **J. Biol. Rhythms**, v. 14, n.3, p. 237–253, 1999.

SHI, Z; LUSCOMBE-MARSH, N. D.; WITTERT, G. A.; YUAN, B.; DAI, Y.; PAN, X.; TAYLOR, A. W. Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults. **Brit. J. Nutrition**, v. 104, n. 3, p. 457-463, 2010.

SHIVSHANKAR, P.; DEVI, S .C. Screening of stimulatory effects of dietary risk factors on mouse intestinal cell kinetics. **W. J. Gastroenterol**, v. 11, n. 2, p. 242-248, 2005.

SIMONNEAUX, V.; OUCHOU, A.; CRAFT, C.; PEVET, P. Presynaptic and Postsynaptic Effects of Neuropeptide Y in the Rat Pineal Gland. **Journal of Neurochemistry**, v. 62, p. 2464-2471, 1994.

SIMONNEAUX, V.; KIENLEN-CAMPARD, P.; LOEFFER, J. P.; BASILLE, M.; GONZALES, B. J.; VAUDRY, H.; ROBBERECHT, P.; PEVET, P. Pharmacological, Molecular and Functional Characterization of Vasoactive Intestinal Polypeptide/Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Receptors in the Rat Pineal Gland. **Neuroscience**, v. 85, n. 3, p. 887-896, 1998.

SIMONNEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptide, and other pineal transmitters. **Pharmacol.Rev.**, v. 55, p. 325-395, 2003.

SKENE, D. J.; SWAAB, D. F. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. **Exp. Gerontol.**, v. 38, n. 1-2, p. 199–206, 2003.

SONAWANE, B. R.; COATES, P. M.; YAFFE, S. J.; KOLDOVSKÝ, O. Influence of perinatal nutrition on hepatic drug metabolism in the adult rat. **Dev. Pharmacol. Ther.**, v. 6, p. 323-332, 1983.

STEBELOVÁ, K.; HERICHOVÁ, I.; ZEMAN, M. Diabetes induces changes in melatonin concentrations in peripheral tissues of rat. **NeuroEndocrinol. Lett.**, v. 28, n. 2, p. 159-165, 2007.

SUGDEN, D.; VANECEK, J.; KLEIN, D. C.; THOMAS, T. P.; ANDERSON, W. B. Activation of protein kinase C potentiates isoprenaline-induced cyclic AMP accumulation in rat pinealocytes. **Nature**, v. 314, p. 359-361, 1985.

SUGDEN, A. L.; SUGDEN, D.; KLEIN, D. C. Essential Role of Calcium Influx in the Adrenergic Regulation of cAMP and cGMP in Rat Pinealocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 261, n. 25, p. 11608-11612, 1986.

SUMOVÁ, A.; BENDO VÁ, Z.; SLÁDEK, M.; KOVACIKOVÁ, Z.; ILLNEROVA, H. Seasonal molecular timekeeping within the rat circadian clock. **Physiol. Res.**, v. 53, n. 1, p. S167–S176, 2004.

TAMURA, H.; KAMEGAI, J.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H.; OIKAWA, S. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. **Endocrinology**, v. 143, p. 3268–3275, 2002.

TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; TERRON, M. P.; FLORES, L. J.; REITER, R. J. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? **J. Pineal Res.**, v. 42, n. 1, p. 28–42, 2007.

TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; FUENTES-BROTO, L.; PAREDES, S. D.; REITER, R. J. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. **Obes.Rev.**, v. 12, p. 167–188, 2011.

TORDOFF, M. G.; ALEMAN, T. R.; MURPHY, M. C. No effects of monosodium glutamate consumption on the body weight or composition of adult rats and mice. **Physiol. Behav.**, v. 107, p. 338-345, 2012.

TUTUNCU, N. B.; BATUR, M. K.; YILDIRIR, A.; TUTUNCU, T.; DEGER, A.; KORAY, Z.; ERBAS, B.; KABAKCI, G.; AKSOYEK, S.; ERBAS, T. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. **J. Pineal Res.**, v. 39, n. 1, p. 43–49, 2005.

VANECEK, J.; SUGDEN, D.; WELLER, J.; KLEIN, D. C. Atypical Synergistic α - and β -Adrenergic Regulation of Adenosine 3',5'-Monophosphate and Guanosine 3',5'-Monophosphate in Rat Pinealocytes. **Endocrinology**, v. 116, p. 2167-2173, 1985.

VINOGRADOVA, L.; ANISIMOV, V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens. **Biogerontology**, v. 14, n. 4, p. 401-409, 2013.

VON DIEMEN, V.; TRINDADE, E. N.; TRINDADE, M. R. M. Experimental model to induce obesity in rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, n. 6, p. 425-429, 2006.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **J. Clin. Invest.**, v. 115, p. 1111-1119, 2005.

YAMADA, H.; YATUSHIO, S.; ISHIO, S.; HAYASHI, M.; NISHI, T.; YAMAMOTO, M. F.; YAMAGUCHI, A.; MORYYAMA, Y. Metabotropic glutamate receptors negatively regulate melatonin synthesis in rat pinealocytes. **J. Neurosci.**, v. 18, p. 2056-2062, 1998.

YU, L.; SCHAAD, N. C.; KLEIN, D. C. Calcium Potentiates Cyclic AMP Stimulation of Pineal Arylalkylamine N-Acetyltransferase. **J. Neurochem.**, v. 60, p. 1436-1443, 1993.

YUWILER, A. Effects of steroids on serotonin-N-acetyltransferase activity of pineals in organ culture. **J. Neurochem.**, v. 52, n. 1, p. 46-53, 1989.

ZANQUETTA, M. M.; SERAPHIM, P. M.; SUMIDA, D. H.; CIPOLLA-NETO, J.; MACHADO, U. F. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J. Pineal Res.*, v. 35, p. 141 -148, 2003.

ZHAO, Z. Y.; TOUITOU, Y. Kinetic changes of melatonin release in rat pineal perfusions at different circadian stages. Effects of corticosteroids. *Acta Endocrinol.*, v. 129, n. 1, p. 81-88, 1993.

ZIMMET, P.; ALBERT, K. G.; SHAW, J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, v. 414, p. 782-787, 2001.

ZORAD, S.; MACHO, L.; JEZOVÁ, D. FICKOVA, M. Partial Characterization of Insulin Resistance in Adipose Tissue of Monosodium Glutamate-induced Obese Rats. *Ann. NY Acad. Sci.*, v. 2, p. 541-545, 1993.

ZORAD, S.; JEZOVA, D.; SZABOVA, L.; MACHO, L.; TYBITANCLOVA, K. Low Number of Insulin Receptors but High Receptor Protein Content in Adipose Tissue of Rats with Monosodium Glutamate-Induced Obesity. *Gen. Physiol, Biophys.*, v. 22, p. 557-560, 2003.