

# Variaciones Morfológicas de la Glándula Submandibular en Ratas Obesas por Acción de Glutamato Monosódico

Morphological Variations of the Submandibular Gland in Obese Rats by the Action of Monosodium Glutamate

Vannia Valenzuela<sup>1</sup> & Ignacio Roa<sup>2</sup>

---

VALENZUELA, V. & ROA, I. Variaciones morfológicas de la glándula submandibular en ratas obesas por acción de glutamato monosódico. *Int. J. Morphol.* 41(1):85-89, 2023.

**RESUMEN:** Este estudio tuvo como objetivo demostrar la existencia de variaciones morfológicas en el tejido conectivo de la glándula submandibular de ratas obesas expuestas a glutamato monosódico (GMS). Se utilizaron 12 ratas Sprague Dawley machos recién nacidas (6 ratas para el grupo 1, control; 6 ratas para el grupo 2 (GMS), 4 mg/g de glutamato monosódico de peso (5 dosis) mantenidas por 16 semanas respectivamente con una dieta y agua *ad libitum*. En el estudio se realizó un análisis estereológico e histológico, demostrándose una variación en el tejido conectivo presentando una disminución del volumen glandular, mayor fibrosis, y disminución de adipocitos a nivel periférico siendo reemplazado por tejido rico en colágeno. Los vasos sanguíneos observados a nivel estereológico no presentan mayores cambios en cuanto a volumen, superficie y área.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad; Glutamato monosódico; Glándula submandibular; Vasos sanguíneos; Fibrosis.

---

## INTRODUCCIÓN

El glutamato monosódico (GMS), es un potenciador del sabor utilizado ampliamente en la industria alimenticia, posible de encontrar en diversas preparaciones, bajo el nombre de aditivo E-621, sal china o ajinomoto; sus propiedades obesogénicas ya han sido estudiadas anteriormente (Miranda *et al.*, 2017; Roa & del Sol, 2020a), observándose en modelos animales aumento de adiposidad y obesidad (Dolnikoff *et al.*, 2001). En humanos ha sido observada que su ingesta puede estar asociada al aumento del riesgo de sobrepeso independientemente de la actividad física y el consumo total de energía en humanos (He *et al.*, 2008; Beregova *et al.*, 2014); así como su asociación con la hiperinsulinemia (Marmo *et al.*, 1994) y la resistencia a la insulina (Hirata *et al.*, 1997).

Según Roa & del Sol (2020a) a nivel sistémico, se han reportado efectos nocivos del GMS en varias estructuras, tales como: sistema nervioso central, hígado, tracto digestivo y órganos reproductivos, entre otras. (Collison *et al.*, 2010; Husarova & Ostatnikova, 2013). Por otro lado, la

obesidad se ha relacionado con diversas alteraciones en la cavidad oral, como caries, periodontitis y xerostomía (Barreto Villela *et al.*, 2004; Saito *et al.*, 2005; Mathus-Vliegen *et al.*, 2007; Flink *et al.*, 2008; Ueda *et al.*, 2013; Salamonowicz *et al.*, 2019).

La morfofunción de las glándulas salivales se ve afectada por acción de la obesidad (Inoue *et al.*, 1977; Renzi *et al.*, 1989; Mozaffari *et al.*, 2011; Zalewska *et al.*, 2014). Roa & del Sol (2020a) observaron que la exposición a GSM causó alteraciones morfofuncionales a nivel parotídeo, evidenciándose una disminución del volumen de la glándula, acompañado de alteraciones en los adenómeros y conductos estriados, implicados en la producción, secreción y modificación de la saliva, la cual se vio alterada, tanto el flujo y pH como en sus componentes; además fueron observadas modificaciones en el tipo de colágeno a nivel estromal (Roa & del Sol, 2020b). El objetivo del estudio fue observar los cambios morfofuncionales en la glándula submandibular tras la administración de GMS en ratas.

<sup>1</sup> Tecnólogo Médico práctica privada.

<sup>2</sup> Unidad de Morfología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Animales y protocolos experimentales.** Se utilizaron 12 ratas machos Sprague Dawley, neonatas (2 días de nacimiento), divididas en dos grupos: Grupo Control (n=6): Grupo no expuesto a GMS, a las cuales se les administró una solución salina (cloruro de sodio al 0,9 % (p/v) en agua destilada) 8 ml/g vía subcutánea. Grupo GMS (n=6): expuestas a GMS subcutáneo, 4 mg/g peso dos dosis, 2º y 4º día y 2 mg/g peso, 6º, 8º, 10º día, (Baculikova *et al.*, 2008). Las ratas fueron alojadas durante 16 semanas en jaulas individuales, en el Bioterio del Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ) de la Universidad de La Frontera, Chile y mantenidas a una temperatura de  $22^\circ \pm 2^\circ \text{C}$  y 50 %-70 % de humedad y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (08:00 h - 20:00 h/20:00 h - 08:00 h). Se les administró una dieta estándar de laboratorio (AIN-93M) y agua ad libitum. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad de La Frontera-Chile, N°051/2017.

El peso corporal de los animales fue medido dos veces por semana, durante todo el experimento en una balanza analítica (Radwag, WTB2000, Poland). La obesidad fue evaluada mediante el índice de Lee, calculado por la raíz cúbica del peso corporal (g) dividido entre la longitud hocico-ano (LHA) (cm). Un valor igual o menor a 0,3 fue considerado como normal; mayor que 0,3; las ratas fueron clasificadas como obesas de acuerdo a de Campos *et al.* (2014). Se determinó el volumen glandular utilizando método descrito por Scherle (1970).

**Análisis estereológico de la glándula submandibular.** Una vez obtenidas las glándulas parótidas, se fijaron en formalina tamponada (1,27 mol/l de formaldehído en tampón fosfato 0,1 M pH 7,2) durante 48 h, se deshidrataron y se incluyeron en Paraplast Plus (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, EE. UU.). Una vez obtenidos los bloques, se realizaron 5 secciones de 5 mm de espesor (Leica® RM2255), y se tiñeron con H&E.

Se observaron cinco campos para cada sección; en total 125 campos por grupo. Los portaobjetos se observaron bajo un microscopio óptico (Leica®, DM750, Suiza) con cámara integrada (Leica® ICC50W, Nussloch, Alemania) y las imágenes se proyectaron en un monitor de pantalla plana (View Sonic®). Los parámetros analizados fueron: densidad de volumen de vasos sanguíneos (Vvs), densidad de superficie de vasos sanguíneos (Svs) y densidad de área de vasos sanguíneos (NAs) medidos mediante el sistema de prueba multipropósito M42 (Mandarim-de-Lacerda & del Sol, 2017).

**Análisis estadístico.** Los datos fueron tabulados en el programa Microsoft® Excel Mac (versión 2011, CA, U.S.A.) y analizados con GraphPad Prism® (versión 5.0 San Diego, U.S.A.). Para determinar la distribución de los datos se utilizó el Test de Shapiro-Wilks. Según la normalidad de los datos obtenidos se usó t de Student o U de Mann-Whitney. Se consideró un valor  $p < 0,05$  para la significancia.

## RESULTADOS

**El GMS provocó obesidad y reducción del volumen de la glándula submandibular.** Al finalizar el período experimental, se observó un aumento del Índice de Lee de las ratas del grupo GMS en comparación con el grupo control, resultados que no fueron estadísticamente significativos. Con respecto al volumen de la glándula, presentó una disminución en el grupo GMS ( $0,36 \pm 0,03$ ) y grupo GMS2 ( $0,27 \pm 0,06 \text{ cm}^3$ ) con respecto al al grupo control ( $1,47 \pm 0,10$ ) lo que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,0014$ ) (Fig. 1).

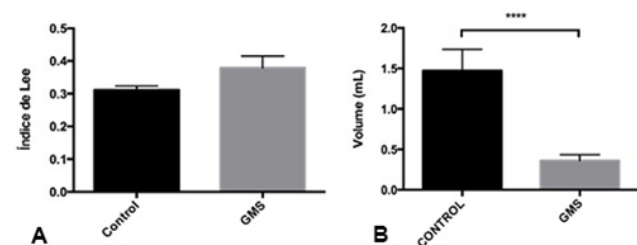


Fig. 1. Efectos del MSG sobre Índice de Lee y el volumen glandular en ratas expuestas durante 16 semanas y grupo control. A: GMS causa obesidad. B: GMS reduce el volumen glandular.

**El GMS causa alteraciones en los parámetros estereológicos de los vasos sanguíneos de la glándula submandibular.** En cuanto a la densidad de volumen de los vasos sanguíneos, se observó un leve aumento en el grupo GMS ( $1,586 \pm 0,3086$ ) en comparación al grupo Control ( $1,225 \pm 0,1841$ ) resultados estadísticamente no significativos ( $p = 0,2811$ ). Respecto a la densidad de área de los vasos sanguíneos de la glándula submandibular, esta presentó una disminución en el grupo GMS ( $7,880e-005 \pm 1,468e-005$ ) en comparación al grupo control ( $8,819e-005 \pm 1,937e-005$ ) lo que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,7072$ ). Al analizar la densidad de superficie, se observó un pequeño aumento del grupo GMS ( $2,259 \pm 0,3313$ ) respecto al grupo Control ( $1,408 \pm 0,3177$ ). Esto no posee valores estadísticamente significativos ( $p = 0,9290$ ) (Fig. 2).

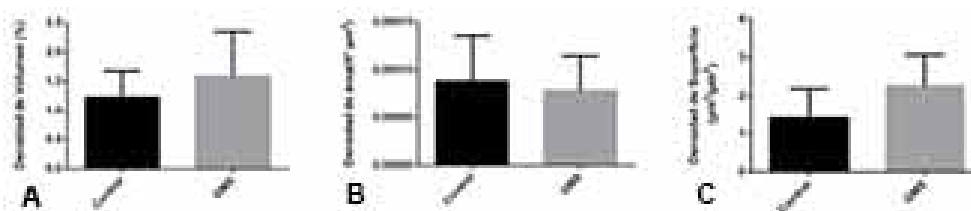


Fig. 2. Efectos del MSG sobre estereología de vasos sanguíneos en glándula submandibular en ratas expuestas durante 16 semanas y grupo control. A: Aumento de Densidad de volumen de vasos sanguíneos en grupo experimental. B: Disminución de densidad de área de vasos sanguíneos en grupo experimental. C: Aumento de Densidad de superficie de vasos sanguíneos en grupo experimental.

**El GMS alteró la histología de la glándula submandibular.** El grupo control presentó tejido conectivo denso irregular rodeando la estructura parenquimatosa glandular, conformando una cápsula, desde la cual se desprendieron tabiques que la dividen en lóbulos y lobulillos. Estos tabiques presentaron escaso tejido conectivo entre los conductos, además de escasos vasos sanguíneos de calibre pequeño y presencia de adipocitos uniloculares infiltrados en la periferia, además de presencia de fibras colágenas y fibroblastos. La glándula submandibular del grupo experi-

mental, al igual que el grupo control presentó tejido conectivo denso irregular rodeando la estructura parenquimatosa, conformando una cápsula, desde la cual se desprendieron tabiques que la dividen en lóbulos y lobulillos. A diferencia estos tabiques presentaron mayor cantidad de tejido fibroso entre los conductos, además de mayor cantidad de vasos sanguíneos y presencia de menor cantidad de adipocitos uniloculares infiltrados en la periferia, los cuales son reemplazados por tejido conectivo rico en fibras colágenas. Existiendo además fibroblastos y plasmocitos (Fig. 3).

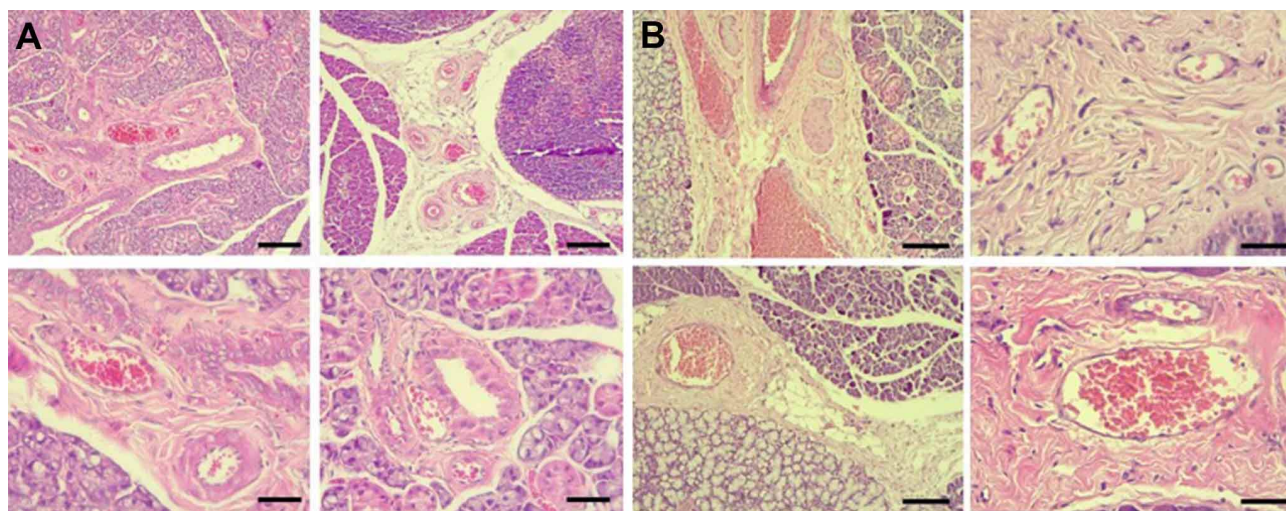


Fig. 3. Cambios histológicos en la glándula submandibular. A: Grupo Control. B: Grupo Experimental, aumento de estroma, fibras colágenas y vasos sanguíneos.

## DISCUSIÓN

GMS actualmente es ampliamente utilizado en la industria alimentaria como realzante del sabor (Shi *et al.*, 2010). Presenta diversos efectos nocivos previamente reportados; Von Diemen *et al.* (2006) informan que la administración de GMS en ratas recién nacidas provoca la destrucción de los núcleos ventromedial y arqueado a nivel del hipotálamo, produciéndose posteriormente falta de control entre la absorción y gasto de energía, desarrollando más

tarde obesidad. Ha sido reportado además, cambios en el centro sistema nervioso, tejido adiposo, hígado y órganos reproductores (Husarova & Ostatnikova, 2013), así como en las estructuras orales (Beregova *et al.*, 2014; Hordiienko *et al.*, 2014, Roa & del Sol, 2018).

Según lo esperado, posterior a las 16 semanas de administración de GMS, el grupo experimental presentó

obesidad, explicado por la falta de regulación de leptina a nivel hipotalámico, área dañada por la acción del GMS y lo cual repercute en la sensación de saciedad del animal (Suárez Román *et al.*, 2013; Roa & del Sol, 2020a,b). Fue observado además una disminución del volumen glandular en el grupo sometido a la acción de GMS, resultados similares a los reportados en glándula parótida por Roa & del Sol (2020a).

Con respecto los datos estereológicos de los vasos sanguíneos presentes en la glándula, esta presentó mayor cantidad de vasos sanguíneos los cuales presentaron un tamaño más pequeño, ocupando una superficie mayor en el estroma glandular. Según otros estudios el GMS altera la características y el desarrollo de los vasos sanguíneos en modelos animales similares al implementado en el presente estudio, tal como lo vieron Bellhorn *et al.* (1981) en la retina de rata. Otros autores han reportado diversas alteraciones a nivel vascular en ratas sometidas a GMS tales como estenosis capilar y coalescencia y oclusión de vasos a nivel cerebral (Ibrahim *et al.*, 2021) o vasos sanguíneos dilatados y congestionados a nivel de la mucosa oral (El Imam & El Salam, 2019), al igual que Mohammed (2017) quien reporta vasos dilatados y congestionados a nivel de la mucosa palatina.

El análisis histológico se observan variaciones en los tabiques conectivos los cuales presentan mayor cantidad de tejido fibroso entre los conductos salivales, incluyendo un leve aumento en la vascularización y una presencia inferior de células adiposas en la periferia del tejido siendo estos reemplazados por fibras de colágeno a nivel del grupo experimental (GMS). La presencia de mayor tejido conectivo rico en fibras de colágeno ha sido reportado anteriormente en glándula parótida (Roa & del Sol, 2020b). Varios autores han reportado una relación entre la obesidad y la síntesis de colágeno, donde las modificaciones han observado tanto en la cantidad como en el tipo defibras de colágeno en individuos obesos (Carroll & Tyagi, 2005; Toblli *et al.*, 2005; Biondo-Simões *et al.*, 2010), explicado en parte a alteraciones en la adhesión de los fibroblastos a la matriz colágeno y las conexiones individuales entre las cadenas de colágeno (Schiro *et al.*, 1991; Woodley *et al.*, 1991); además de la acción endocrina del tejido adiposo, por medio de la leptina que también contribuiría en el aumento en la síntesis de colágeno en (Gordeladze *et al.*, 2002).

## CONCLUSIÓN

La administración de GMS, causa obesidad en ratas, en las cuales en estado adulto mostraron variaciones

morfológicas de la glándula submandibular, tales como la disminución del volumen glandular y cambios histológicos en el tejido tales como la presencia de un tejido más fibrosado, por otra parte, también se observa una leve disminución en la cantidad, tamaño y superficie utilizada de los vasos sanguíneos lo cual no es significativo para este estudio.

---

**VALENZUELA, V. & ROA, I.** Morphological variations of the submandibular gland in obese rats by the action of monosodium glutamate. *Int. J. Morphol.* 41(1):85-89, 2023.

**SUMMARY:** This study aims to demonstrate the existence of morphological variations in the connective tissue of the submandibular gland of obese rats exposed to MSG. Twelve male newborn Sprague Dawley rats were used (6 rats for group 1, control; 6 rats for group 2 (MSG), 4 mg/g of monosodium glutamate of weight (5 doses) maintained for 16 weeks respectively with a diet and water ad libitum. In the study, a stereological and histological analysis was carried out, demonstrating a variation in the connective tissue, presenting a decrease in the glandular volume, greater fibrosis, and a decrease in adipocytes at the peripheral level, being replaced by tissue rich in collagen. Blood cells observed at the stereological level do not present major changes in terms of volume, surface and area, but in the histological study greater vascularization is observed.

**KEY WORDS:** Obesity; Monosodium Glutamate; Submandibular Gland; Blood vessels; Fibrosis.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baculikova, M.; Fiala, R.; Jezova, D.; Macho, L. & Zorad, S. Rats with monosodium glutamate-induced obesity and insulin resistance exhibit low expression of Galpha(i2) G-protein. *Gen. Physiol. Biophys.*, 27(3):222-6, 2008.
- Barreto Villela, N.; Braghrolli Neto, O.; Lima Curvello, K.; Eduarda Paneili, B.; Seal, C.; Santos, D. & Cruz, T. Quality of life of obese patients submitted to bariatric surgery. *Nutr. Hosp.*, 19(6):367-71, 2004.
- Bellhorn, R. W.; Lipman, D. A.; Confino, J. & Burns, M. S. Effect of monosodium glutamate on retinal vessel development and permeability in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 21(2):237-47, 1981.
- Beregova, T. V.; Falalyeyeva, T. M.; Neporada, K. S. & Gordienko, L. P. Metabolic changes in salivary glands of rats under glutamate-induced obesity. *J. Dent. Oral Disord. Ther.*, 2(3):1-4, 2014.
- Biondo-Simões, M. de L.; Zammara, G. R.; Fernandes, Rdos. S.; Biondo-Simões, R.; Mello, F. S. & Noronha, L. Obesity and abdominal wound healing in rats. *Acta Cir. Bras.*, 25(1):86-92, 2010.
- Carroll, J. F. & Tyagi, S. C. Extracellular matrix remodelling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. *Am. J. Hypertens.*, 18(5 Pt. 1):692-8, 2005.
- Collison, K. S.; Makhoul, N. J.; Inglis, A.; Al-Johi, M.; Zaidi, M. Z.; Maqbool, Z.; Saleh, S. M.; Bakheet, R.; Mondreal, R.; Al-Rabiah, R.; *et al.* Dietary trans-fat combined with monosodium glutamate induces dyslipidemia and impairs spatial memory. *Physiol. Behav.*, 99(3):334-42, 2010.

- de Campos, M. M.; Kobayashi, F. Y.; Barbosa, T. S.; da Silva Costa, S.; de Lima Lucas, B. & Castelo, P. M. Characteristics of salivary secretion in normal-weight, overweight and obese children: a preliminary study: salivary composition and excessive fat tissue. *Odontology*, 102(2):318-24, 2014.
- Dolnikoff, M.; Martín-Hidalgo, A.; Machado, U. F.; Lima, F. B. & Herrera, E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25(3):426-33, 2001.
- El Imam, H. F. & El Salam, N. N. Evaluation of the effect of monosodium glutamate administration on buccal mucosa of adult male albino rats. *Egypt. Dent. J.*, 65(3):2233-40, 2019.
- Flink, H.; Bergdahl, M.; Tegelberg, A.; Rosenblad, A. & Lagerlöf, F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 36(6):523-31, 2008.
- Gordeladze, J. O.; Drevon, C. A.; Syversen, U. & Reseland, J. E. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J. Cell Biochem.*, 85(4):825-36, 2002.
- He, K.; Zhao, L.; Daviglius, M. L.; Dyer, A. R.; Van Horn, L.; Garside, D.; Zhu, L.; Guo, D.; Wu, Y.; Zhou, B.; *et al.* Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. *Obesity (Silver Spring)*, 16(8):1875-80, 2008.
- 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.*, 30(5):671-4, 1997.
- Hordiienko, L. P.; Berehova, T. V.; Neporada, K. S. & Falalieieva, T. M. Oxidative stress development in the tissues of salivary glands of rats in conditions of monosodium glutamate-induced obesity. *Fiziol. Zh. (1994)*, 60(4):105-7, 2014
- Husarova, V. & Ostatnikova, D. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review. *JMED Res.*, 2013:608765, 2013.
- Ibrahim, M. N.; Mostafa, E. M. & Toama, F. N. Histological effects of monosodium glutamate on brain of infant albino swiss mice mus musculus. *J. Med. Chem. Sci.*, 4(6):564-70, 2021.
- Inoue, S.; Campfield, L. A. & Bray, G. A. Comparison of metabolic alterations in hypothalamic and high fat diet-induced obesity. *Am. J. Physiol.*, 233(3):R162-8, 1977.
- Mandarim-de-Lacerda, C. A. & del Sol, M. Tips for studies with quantitative morphology (morphometry and stereology). *Int. J. Morphol.*, 35(4):1482-94, 2017.
- Marmo, M. R.; Dolnikoff, M. S.; Kettelhut, I. C.; Matsuchita, D. M.; Hell, N. S. & Lima, F. B. Neonatal monosodium glutamate treatment increases epididymal adipose tissue sensitivity to insulin in three-month old rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 27(5):1249-53, 1994
- Mathus-Vliegen, E. M. H.; Nikkel, D. & Brand, H. S. Oral aspects of obesity. *Int. Dent. J.*, 57(4):249-56, 2007.
- Miranda, R. A.; da Silva Franco, C. C.; de Oliveira, J. C.; Barella, L. F.; Tófolo, L. P.; Ribeiro, T. A.; Pavanello, A.; da Conceição, E. P.; Torrezan, R.; Armitage, J.; *et al.* Cross-fostering reduces obesity induced by early exposure to monosodium glutamate in male rats. *Endocrine*, 55(1):101-12, 2017.
- Mohammed, S. S. Monosodium glutamate-induced genotoxicity in rat palatal mucosa. *Tanta Dent. J.*, 14(3):112-9, 2017.
- Mozaffari, M. S.; Abdelsayed, R.; Zakhary, I.; El-Salanty, M.; Liu, J. Y.; Wimborne, H. & El-Marakby, A. Submandibular gland and caries susceptibility in the obese Zucker rat. *J. Oral Pathol. Med.*, 40(2):194-200, 2011.
- Renzi, A.; Utrilla, L. S.; Camargo, L. A. A.; Saad, W. A.; Luca Júnior, L. A.; Menani, J. V. & Roslindo, N. C. Morphological alterations on the rat submandibular gland caused by lesion of the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Rev. Odont. UNESP*, 18:157-64, 1989.
- Roa, I. & del Sol, M. Monosodium glutamate alters the function and morphology of the parotid gland in Sprague Dawley rats. *Int. J. Morphol.*, 38(4):1112-9, 2020a.
- Roa, I. & del Sol, M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb. Med. (Cali)*, 49(4):80-7, 2018.
- Roa, I. & del Sol, M. Types I and III parotid collagen variations and serum biochemical parameters in obese rats exposed to monosodium glutamate. *Int. J. Morphol.*, 38(3):755-60, 2020b.
- Saito, T.; Shimazaki, Y.; Kiyohara, Y.; Kato, I.; Kubo, M.; Iida, M. & Yamashita, Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J. Periodontal Res.*, 40(4):346-53, 2005.
- Salamonowicz, M. M.; Zalewska, A. & Maciejczyk, M. Oral consequences of obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Dent. Med. Probl.*, 56(1):97-104, 2019.
- Scherler, W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. *Mikroskopie*, 26(1):57-63, 1970.
- Schiro, J. A.; Chan, B. M.; Roswit, W. T.; Kassner, P. D.; Pentland, A. P.; Hemler, M. E.; Eisen, A. Z. & Kupper, T. S. Integrin alpha 2 beta 1 (VLA-2) mediates reorganization and contraction of collagen matrices by human cells. *Cell*, 67(2):403-10, 1991.
- 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. *Br. J. Nutr.*, 104(3):457-63, 2010.
- Suárez Román, G.; Perera, C. A.; Clapés, H. S. & Fernández, R. T. & Egaña, M. E. Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur*, 11(5):569-73, 2013.
- Toblli, J. E.; Cao, G.; Derosa, G. & Forcada, P. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor beta1 in obese Zucker rats by perindopril. *Heart*, 91(1):80-6, 2005.
- Ueda, H.; Yagi, T.; Amitani, H.; Asakawa, A.; Ikeda, S.; Miyawaki, S. & Inui, A. The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 7(5):e321-9, 2013.
- Von Diemen, V.; Trindade, N. E. & Trindade, M. R. M. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cir. Bras.*, 21(6):425-9, 2006.
- Woodley, D. T.; Yamauchi, M.; Wynn, K. C.; Mechanic, G. & Briggaman, R. A. Collagen telopeptides (cross-linking sites) play a role in collagen gel latticecontraction. *J. Invest. Dermatol.*, 97(3):580-5, 1991.
- Zalewska, A.; Knás, M.; Gindzienska-Sieskiewicz, E.; Waszkiewicz, N.; Klimiuk, A.; Litwin, K.; Sierakowski, S. & Waszkiel, D. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. *J. Oral Pathol. Med.*, 43(1):61-8, 2014.

Dirección de correspondencia:

Ignacio Roa  
 Unidad de Morfología  
 Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas  
 Facultad de Ciencias de la Salud  
 Universidad de Talca  
 Av. Lircay s/n  
 Talca  
 CHILE

E-mail: iroa@utalca.cl