



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

WILLIAM DOUGLAS DA SILVA LIRA

**OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO SOBRE A
EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS DA VIA DE SINALIZAÇÃO DE INSULINA
NO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À
DIETA OBESOGÊNICA DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA

WILLIAM DOUGLAS DA SILVA LIRA

OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO SOBRE A
EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS DA VIA DE SINALIZAÇÃO DE INSULINA
NO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À
DIETA OBESOGÊNICA DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Co-orientador(a): Dra. Mariana Pinheiro Fernandes

Dr. Eduardo Carvalho Lira

Vitória de Santo Antão

2023

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lúcia F. dos Santos, CRB-4/2005

- L768e Lira, William Douglas da Silva.
Os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre a expressão de proteínas da via de sinalização de insulina no músculo esquelético de ratos adultos submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação/ William Douglas da Silva Lira. - Vitória de Santo Antão, 2023.
54 f.; il., color.
- Orientador: Diogo Antonio Alves de Vasconcelos.
Coorientadores: Mariana Pinheiro Fernandes
Eduardo Carvalho Lira
- Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2023.
Inclui referências, glossário e anexo.
1. Obesidade Materna. 2. Resistência à Insulina. 3. Treino Aeróbico. I. Vasconcelos, Diogo Antonio Alves de (Orientador). II. Fernandes, Mariana Pinheiro (Coorientadora). III. Lira, Eduardo Carvalho (Coorientador). IV. Título.
- 612.74 CDD (23. ed.) BIBCAV/UFPE - 021/2023

WILLIAM DOUGLAS DA SILVA LIRA

**OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO SOBRE A
EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS DA VIA DE SINALIZAÇÃO DE INSULINA
NO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À
DIETA OBESOGÊNICA DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Aprovado em: 31/ 08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Tassia Karin Ferreira Borba (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Isabeli Lins Pinheiro (Examinador Interno)
Universidade Estadual de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força concedida para realizar essa dissertação.

Ao meu orientador Professor Doutor Diogo Antonio Alves de Vasconcelos, por seu acolhimento ao longo de toda a formação acadêmica, pela dedicação e por transmitir segurança e calma nos momentos difíceis.

A todo o Grupo de Pesquisa em Fisiologia, Metabolismo e Epigenética da Nutrição, pelo companheirismo e pela dedicação e competência com que trabalham.

À minha família que me apoiou em todos os momentos da vida. Sinto-me profundamente abençoado com a família que Deus me deu. À Cleonice, minha querida e amada mãe, pelo amor e princípios ensinados, os quais permanentemente orientam, e sempre orientarão, a minha vida. Sou eternamente grato por toda amizade e por estar ao meu lado em todos os momentos alegres e difíceis da minha vida. Todas as minhas conquistas são por você e para você. À minha irmã Aline pelo apoio. Obrigado por ser um grande exemplo para mim. A minha esposa por sempre estar ao meu lado me dando força para continuar.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Via de sinalização da insulina, translocação de GLUT-4 para membrana da célula e captação de glicose	21
Figura 2 –	Desenho experimental	27
Figura 3 –	Peso corporal da prole dos dois grupos experimentais investigados	33
Figura 4 –	Teste de tolerância à glicose após protocolo de treinamento dos dois grupos experimentais investigados	34
Figura 5 –	Massa dos depósitos de tecido adiposo epididimal e do tecido adiposo retroperitoneal dos dois grupos experimentais investigados	35
Figura 6 –	Massa do músculo EDL, sóleo, gastrocnêmio e tibial anterior dos dois grupos experimentais investigados	36
Figura 7 –	Massa seca do músculo EDL, sóleo, gastrocnêmio e tibial anterior dos dois grupos experimentais investigados	36
Figura 8 –	Peso dos órgãos encéfalo, coração, fígado e rim dos dois grupos experimentais investigados	37
Figura 9 –	Expressão de proteína Akt, GSK-3 β e RPS6 total nos músculos EDL dos quatro grupos experimentais investigados	38
Figura 10 –	Conteúdo da proteína Akt total e RPS6 total nos músculos sóleo dos quatro grupos experimentais investigados	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Composição centesimal das dietas experimentais	27
Tabela 2 –	Composição de macronutrientes das dietas segundo o valor energético total (VET)	28
Tabela 3 –	Composição de macronutrientes da dieta segundo o valor energético total (VET)	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Acetil-CoA carboxilase
AF	Atividade física
Akt/PKB	Proteína quinase B
AMPK	Proteína quinase dependente de AMP
CPT-1	Carnitina palmitoil transferase
DOHaD	Origem desenvolvimentista da saúde e da doença
Domínio PH	Homologia de pleckstrina
Domínio PTB	Domínios de ligação à fosfotirosina
Domínios SH2	Domínios Src-homologia-2
G-6- P	Glicose 6-fosfato
GLUT-4	Transportador de glicose 4
GSK3	Glicogênio síntase quinase-3
HFD	High Fat Diet (Dieta rica em gordura)
HFHS	Dieta rica em Gordura e Rica em Açúcar
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IGF-2	Fator de crescimento semelhante à insulina 2
IR	Receptor da insulina
IRS	Substrato de Receptor de insulina
OMS	Organização mundial da saúde
PDK1	Quinase 1 dependente da proteína quinase-3-fosfoinositada de lise

PI3K	Fosfatidil-inositol 3-quinase
PIP2	Fosfatidilinositol-3-cinase fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
PIP3	Fosfatidil 3,4,5-trifosfato
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina
TAB	Tecido adiposo branco
TF	Treinamento físico

RESUMO

A gestação, lactação e os primeiros anos após o nascimento são períodos iniciais da vida e cruciais para o desenvolvimento do organismo, pois este período é crítico e pode sofrer alterações quando expostos a estímulos ambientais como fumo, álcool, alimentação e exercício físico. Sendo assim, o objetivo foi investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre massas dos tecidos adiposo e muscular, tolerância à glicose e a atividade e expressão de proteínas envolvidas na via de sinalização de insulina no músculo esquelético em prole jovem de ratos submetidos à dieta obesogênica materna. Para isso, utilizamos ratas *Wistar*, que foram alimentadas com uma dieta obesogênica ou dieta padrão durante a gestação e lactação, após término da lactação a prole foi alimentada com a dieta padrão do biotério até último dia de protocolo. No dia 30 de vida os animais foram divididos em quatro grupos de acordo com a dieta e o protocolo de treinamento físico, totalizando 4 grupos: grupo controle, grupo obesogênico, grupo controle exercitado e grupo obesogênico exercitado. Com 74-75 dias, foi realizada a eutanásia da prole treinada e sedentária para análise de tecido. Foram analisados: o consumo alimentar e peso corporal nas mães; na prole, foi analisada a tolerância à glicose e insulina aos 60 dias de idade; a massa de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal e dos músculos sóleo, EDL, tibial anterior e gastrocnêmio; a expressão das proteínas Akt, GSK3- β e RP-S6 nos músculos sóleo e EDL. As ratas alimentadas com a dieta obesogênica tiveram aumento no peso e acúmulo de gordura; a prole das ratas da dieta obesogênica com 30 dias diminuiu O peso corporal materno das ratas alimentadas com a dieta obesogênica aumentou. O peso da prole dos 24 DPN até 72 DPN do grupo DMatOb+TF teve um aumento comparação ao grupo DMatOb. Após o fim do protocolo avaliamos tolerância à glicose não houve diferença significativa entre os animais dos grupos DMatOb+TF e DMatOb. Também não houve diferença significativa na massa de tecido adiposo epididimal e tecido retroperitoneal entre os grupos. Já o peso seco, houve aumento significativo nos músculos EDL (DMatOb+TF=0,0112 vs DMatOb+NTF=0,008), sóleo (DMatOb+TF=0,083, vs DMatOb+NTF=0,059) e tibial anterior (DMatOb+TF=0,329 vs DMatOb+NTF=0,034) do grupo DMatOb+TF comparado ao controle, bem como aumento da massa do encéfalo (DMatOb+TF=1,931 vs DMatOb+NTF=1,654) e peso do rim (DMatOb+TF=1,4546 vs DMatOb+NTF=1,243). A expressão da proteína GSK3 β no músculo EDL foi observada aumentada nos grupos que realizaram o protocolo de treinamento físico quando comparado aos animais não realizaram. No músculo sóleo, o conteúdo de RPS6 total do grupo Dieta Materna Controle e Treinamento Físico (DMatCtrl+TF) foram menores em relação aos respectivos grupos controle que não realizou o TF (DMatCtrl+NTF). Concluímos que o treinamento físico pode ser uma promissora estratégia para melhora da resistência à insulina induzida pela dieta obesogênica materna. No músculo EDL, a expressão gênica da proteína GSK-3 β parece está envolvida no mecanismo molecular e mais estudos são necessários.

Palavras-chave: plasticidade do desenvolvimento; obesidade materna; resistência à insulina; treinamento aeróbico.

ABSTRACT

Pregnancy, lactation and the first few years after birth are early periods in life and crucial for the body's development. This period is critical and can be altered when exposed to environmental stimuli such as smoking, alcohol, food and physical exercise. Therefore, the aim was to investigate the effects of aerobic exercise training on adipose and muscle tissue mass, glucose tolerance and the activity and expression of proteins involved in the insulin signaling pathway in skeletal muscle in young offspring of rats subjected to a maternal obesogenic diet. To do this, we used Wistar rats, which were fed either an obesogenic diet or a standard diet during gestation and lactation. After lactation, the offspring were fed the standard animal house diet until the last day of the protocol. On day 30 of life, the animals were divided into four groups according to diet and physical training protocol, totaling 4 groups: control group, obesogenic group, exercised control group and exercised obesogenic group. At 74-75 days of age, the trained and sedentary offspring were euthanized for tissue analysis. The following were analyzed: food consumption and body weight in the mothers; glucose and insulin tolerance in the offspring at 60 days of age; the mass of epididymal and retroperitoneal adipose tissue and of the soleus, EDL, tibialis anterior and gastrocnemius muscles; the expression of Akt, GSK3- β and RP-S6 proteins in the soleus and EDL muscles. The rats fed the obesogenic diet had an increase in weight and fat accumulation; the offspring of the rats fed the obesogenic diet at 30 days decreased. The maternal body weight of the rats fed the obesogenic diet increased. The weight of the offspring from 24 DPN to 72 DPN of the DMatOb+TF group increased compared to the DMatOb group. After the end of the protocol, we assessed glucose tolerance and there was no significant difference between the animals in the DMatOb+TF and DMatOb groups. There was also no significant difference in the mass of epididymal adipose tissue and retroperitoneal tissue between the groups. As for dry weight, there was a significant increase in the EDL (DMatOb+TF=0.0112 vs DMatOb+NTF=0.008), soleus (DMatOb+TF=0.083, vs DMatOb+NTF=0.059) and tibialis anterior (DMatOb+TF=0, 329 vs DMatOb+NTF=0.034) of the DMatOb+TF group compared to the control, as well as an increase in brain mass (DMatOb+TF=1.931 vs DMatOb+NTF=1.654) and kidney weight (DMatOb+TF=1.4546 vs DMatOb+NTF=1.243). The expression of the GSK3 β protein in the EDL muscle was observed to be increased in the groups that underwent the physical training protocol when compared to the animals that did not. In the soleus muscle, the total RPS6 content of the Maternal Diet Control and Physical Training (DMatCtrl+TF) groups was lower than that of the respective control groups that did not undergo physical training (DMatCtrl+NTF). We conclude that physical training may be a promising strategy for improving insulin resistance induced by maternal obesogenic diet. In the EDL muscle, gene expression of the GSK-3 β protein seems to be involved in the molecular mechanism and further studies are needed.

Keywords: development plasticity; maternal obesity; insulin resistance; aerobic training.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Origem desenvolvimentista da saúde e da doença e plasticidade do desenvolvimento	14
2.2 Modelos de dieta obesogênica gestacional em roedores	15
2.3 Mecanismo de ação da insulina	17
2.4 Síntese de glicogênio.....	19
2.5 Efeitos do treinamento físico e via sinalização da insulina.....	20
3 HIPÓTESE	22
4 OBJETIVOS.....	23
4.1 Objetivo Geral.....	23
4.2 Objetivo Específico	23
5 MATERIAIS E MÉTODOS	24
5.1 PROTOCOLO 1	24
5.2 PROTOCOLO 2	29
6 RESULTADOS.....	31
6.1 PROTOCOLO 1	31
6.2 PROTOCOLO 2	37
7 DISCUSSÃO	40
8 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS.....	43
GLOSSÁRIO.....	53
ANEXO A – PARECER DO CEP.....	54

1 INTRODUÇÃO

A plasticidade do desenvolvimento é a capacidade de um genótipo de produzir variações de fenótipos a fim de se adaptar às circunstâncias ambientais, em termos de comportamento, morfologia e funcionamento (HANSON *et al.*, 2011). As implicações entre o desenvolvimento no início da vida e o risco posterior de desenvolvimento de doenças não transmissíveis são pensadas para refletir mudanças na qualidade do ambiente intrauterino. Condições ambientais como nutrição, suprimento de oxigênio e exposição hormonal são capazes de modular fenótipos em curto e em longo prazo que podem predispor a prole a diversos distúrbios metabólicos (BARROS *et al.*, 2018).

A obesidade está associada a múltiplas causas, dentre os fatores, o fator ambiental, dieta enriquecida com alto teor de calorias, que é importante para a gênese e progressão da obesidade (MATIAS *et al.*, 2018). Segundo a Organização mundial da saúde (OMS), a prevalência de sobrepeso e obesidade quase triplicou no mundo entre 1975 e 2016, esse número inclui as crianças menores de 5 anos, que somou aproximadamente 38 milhões no ano de 2019 (WHO, 2021). O principal responsável pelo aumento da prevalência da obesidade são os baixos níveis de atividade física diária, associado a um maior consumo de alimentos palatáveis e de grande densidade calórica favorece um ganho excessivo de massa adiposa corporal (PEREIRA *et al.*, 2018). Ademais, a obesidade materna como um dos principais problemas de saúde pública na atualidade e está relacionada à maior frequência de complicações no período puerpério (PAIVA *et al.*, 2012).

A maior parte de indivíduos com excesso de peso, especialmente, os que apresentam elevada concentração de gordura visceral, possuem resistência à insulina periférica, hiperglicemia, com elevado risco para o surgimento de doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer, e consequentemente, redução da expectativa de vida (PICHÉ *et al.*, 2020). O tecido adiposo tem um papel central no desenvolvimento das desordens metabólicas, pois produz e secreta vários fatores peptídicos e não peptídicos, que direta ou indiretamente aumenta a produção e circulação de fatores pró-inflamação, promovendo alterações no metabolismo de controle da ingestão alimentar e balanço energético, metabolismo lipídico, sistema imune, sensibilidade à insulina e homeostase corpora (PRADO *et al.*, 2009). A resistência à insulina trata-se da diminuição na resposta metabólica da célula-alvo a

insulina prejudicando no controle da glicemia circulante ou injetada, por consequência prejudica a utilização e o armazenamento dos carboidratos em tecidos periféricos, principalmente, no músculo esquelético, aumentando concentração de glicose sanguínea, a hiperglicemia, e estimula o aumento compensatório da secreção de insulina, atingindo a condição de hiperinsulinemia (CZECH, 2017). Estudos experimentais já demonstraram que a hiperinsulinemia materna está associada a repercussões fenotípicas em longo prazo através de mecanismos epigenéticos, favorecendo o surgimento de disfunções metabólicas na prole, tais como resistência à insulina e obesidade (SAMUELSSON *et al.*, 2007; FERNANDES-TWIIN *et al.*, 2014).

A atividade física vem sendo recomendada tanto na prevenção quanto no tratamento de síndromes metabólicas, a prática de atividade física vigorosa melhora o perfil lipídico, pressão arterial, sensibilidade à insulina (CÁRDENAS-CÁRDENAS *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2020). Brandt *et al.*, (2010) demonstraram que uma dieta cafeteria (obesogênica altamente palatável - 15% proteína, 69% carboidrato e 16% gordura) por 12 semanas em ratos *Wistar* foi capaz desenvolver obesidade, diminuir a sensibilidade a insulina e o treinamento físico nas últimas 4 semanas de experimento reverteu esses efeitos.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre massas dos tecidos adiposo e muscular, tolerância à glicose e expressão proteínas envolvidas na via de sinalização de insulina no músculo esquelético em prole jovem de ratos submetidos à dieta materna.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Origem desenvolvimentista da saúde e da doença e plasticidade do desenvolvimento

Dr. David Barker (1938-2013) foi um dos pioneiros pesquisadores a propor a hipótese da programação metabólica que hoje já há o estudo da Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença (sigla em inglês DOHaD). Afirma-se que influências adversas no início da vida, durante as fases críticas de desenvolvimento, e particularmente durante a vida intrauterina, podem resultar em mudanças permanentes no metabolismo, que resultam em aumento do risco de doenças na idade adulta sem alteração no código genético, mas por modificações epigenéticas (OLSEN, 2014).

As modificações epigenéticas promovem mecanismos subjacentes, sendo estimuladas por fatores ambientais, programando a atividade metabólica, estímulos como: a nutrição, estresse, exposições químicas ou fatores de estilo de vida, contribuem para uma melhora ou piora na saúde do indivíduo (BARKER *et al.*, 2019). Essas modificações epigenéticas tem capacidade de serem transmitidas de geração para outra através de “memória” molecular da exposição, podendo estar associadas a mudanças na expressão genica (YAMADA; CHONG, 2016).

A hipótese DOHaD é investigada no campo da nutrição e os pesquisadores da área observaram que a desnutrição durante o período fetal estava relacionada ao comprometimento do crescimento fetal e a um maior risco de desenvolvimento de doença coronariana em idade adulta (HEINDEL *et al.*, 2017). Em estudos sobre a restrição alimentar materna em população humana durante o “inverno de fome” holandês da Segunda Guerra Mundial correlacionou os descendentes a maior risco a doenças cardiovasculares e doenças metabólicas, como obesidade, síndrome metabólica e diabetes na idade adulta (HAUGEN *et al.*, 2014).

Ao passar do tempo, houve um maior reconhecimento da nutrição durante o desenvolvimento e como a má nutrição no início da vida impacta posteriormente na vida, o crescente número de estudo focados na nutrição bem como a replicação de exposições ambientais em modelos de animais levaram ao estabelecimento da hipótese DOHaD (HEINDEL *et al.*, 2017).

2.2 Modelos de dieta obesogênica gestacional em roedores

O modelo mais comum de dieta hipercalórica materna em roedores é o consumo de uma Dieta Rica em Gordura (HFD) ou Dieta Rica em Gordura e Açúcar (HFHS), sendo a última mais semelhante da dieta ocidental obesogênica, a quantidade de gordura varia entre 25 a 50% kcal nos estudos, e principalmente, compostos por gorduras saturadas, a oferta desta dieta a ratas prenhas por 6 a 10 semanas antes do acasalamento resulta no fenótipo de obesidade e intolerância a glicose durante gestação em ratos (O'HARA; GEMBUS; NICHOLAS, 2021).

Poudyal *et al.*, (2012) investigaram os efeitos de uma dieta rica em carboidratos (HFS) como amido de milho em relação a uma dieta HFD e suplementação de semente de chia administrada em ratos por 32 semanas, a suplementação da semente de chia começou a partir da 8 semana. A dieta HFS foi capaz de alterações fisiológicas crônicas com aumento da massa gorda e redução do conteúdo mineral ósseo, com alterações cardiovasculares com aumento de marcadores plasmáticos de lesão hepática. A alimentação HFD por 32 semanas induziu acúmulo de adiposidade visceral com redução da massa magra, tolerância à glicose diminuída sensibilidade à insulina, esteatose hepática e alterações cardiovasculares, o grupo que suplemento por 24 semanas com sementes de chia não teve alteração na adiposidade corporal total, mas diminuiu o índice de adiposidade visceral, a gordura abdominal e a circunferência abdominal. Desse modo, foi demonstrado que as sementes de chia podem servir como uma estratégia dietética no controle da adiposidade central (POUDYAL *et al.*, 2012).

Fleur *et al.* (2007) realizaram dois experimentos, no primeiro investigaram o comportamento motivado pela alimentação de ratos *Zucker* sob a dieta HFHS por 1 semana, em um segundo experimento foi observada a motivação dos ratos para realizar uma pressão em uma alavanca por recompensa de pastilha de sacarose em ratos alimentados 2 semanas HFHS. Além disso, foi avaliado a massa de gordura e concentrações hormonais de leptina. A dieta HFHS resultou em obesidade e acúmulo plasmático de glicose e leptina, aumentou a motivação para pressionar e ganhar pastilhas de sacarose, os deixando mais obesos, quanto maiores os níveis de leptina maior motivação para sacarose, demonstrando que ratos *Zucker* obesos têm um mau funcionamento do receptor da leptina (FLEUR *et al.*, 2007).

Kerry *et al.* (2009) investigaram o tempo do estabelecimento da resistência à

adiponectina e à insulina induzida pela dieta rica em gordura saturada com a hipótese de que o estabelecimento da resistência à adiponectina antecede a resistência à insulina em ratos. Para isso, os animais foram alimentados com HFD por 3 dias, 2 semanas, ou 4 semanas. A adiponectina é uma adipocina, que aumenta a sensibilidade à insulina, é capaz de estimular a oxidação de ácidos graxos do músculo esquelético e reduzir o acúmulo de lipídios. A adiponectina se liga ao seu receptor no músculo esquelético, AdipoR1, estimula a AMPK, que por sua vez, fosforila e inativa a acetil-CoA carboxilase (ACC), reduzindo assim a formação de malonil-CoA e ativando a carnitina palmitoil transferase (CPT-1) permitindo que os ácidos graxos entrem na mitocôndria para ser oxidado (KERRY *et al.*, 2009). Foi observado que após apenas 3 dias os animais alimentados com HF tinha se estabelecido resistência a adiponectina com funcionamento normal de seu receptor resultando em menor fosforilação da ACC e aumento de translocação de ácidos graxos FAT/CD36 na membrana plasmática do músculo esquelético (KERRY *et al.*, 2009).

Fernandez-Twinn *et al.*, 2014 verificaram os efeitos da obesidade materna na sinalização de insulina do tecido adiposo de filhotes de camundongos com 8 semanas de idade. Em comparação ao controle, os filhotes de mães obesas com 8 semanas tiveram peso corporal, tecido adiposo branco e tolerância à glicose semelhantes aos filhotes controle, apesar de serem hiperinsulinêmicos, sugerindo necessidade da concentração aumentada de insulina para manter a glicemia (FERNANDEZ-TWIIN, *et al.*, 2014). Além disso, os resultados do estudo mostraram que a via de sinalização de insulina do tecido adiposo branco foi prejudicada nos animais, com redução da expressão das proteínas IR β , IRS-1 e das subunidades catalíticas p110 β e reguladoras p85 α de PI3K contribuindo na resistência a insulina periférica (FERNANDEZ-TWIIN, *et al.*, 2014). A resistência à insulina leva a maior demanda das células β pancreáticas para produzir insulina, podendo contribuir para a eventual hiperinsulinemia e tolerância à glicose diminuída observada na prole de mães obesas aos 6 meses de idade (FERNANDEZ-TWIIN, *et al.*, 2014). O IRS-1 foi a proteína da via de sinalização de insulina teve redução no tecido adiposo branco e no músculo esquelético com diminuição da atividade da PI3K e Akt, resultando em menor captação de glicose estimulada por insulina (FERNANDEZ-TWIIN, *et al.*, 2014).

2.3 Mecanismo de ação da insulina

A insulina é secretada nas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento da glicemia e níveis de aminoácido pós-prandial, sendo um hormônio anabólico, com funções metabólicas de regulação na homeostase da glicose. No fígado, reduz gliconeogênese (síntese de glicose a partir de substratos do metabolismo energético) favorece a entrada de glicose e estimula a glicogênese (síntese de glicogênio); no tecido adiposo branco aumenta a lipogênese (síntese de ácidos graxos); no músculo esquelético estimula captação de aminoácidos, síntese proteica e de glicogênio. No tecido adiposo branco e músculo esquelético aumenta a captação de glicose por aumentar a translocação do GLUT-4 para membrana celular através da ativação da via IRS-1/PI3K/Akt (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

O receptor da insulina (IR) é uma tirosina quinase receptora constituída a partir de duas subunidades α extracelulares, que se ligam à insulina, e duas subunidades β que atravessam a membrana, cada uma das quais contém um domínio de tirosina quinase (PETERSEN *et al.*, 2018). A insulina ao se ligar ao IR subunidade α promove ativação da atividade da tirosina quinase da subunidade β , permanecendo em atividade através de uma fosforilação da subunidade α para β , o que provoca uma mudança conformacional, que promove uma atividade quinase resultando no recrutamento de substratos receptor de insulina (IRS) (SALTIEL, 2021).

O IRS é o principal mediador da insulina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) (BARBOUR *et al.*, 2007). O IRS regula processos, como crescimento, proliferação, metabolismo e sobrevivência, e responde a estímulos de esteroides, citosinas, hormônios e integrinas (MACHADO-NETO *et al.*, 2018; BARBOUR *et al.*, 2007).

As proteínas IRS têm domínio PH e domínio PTB, próximo do terminal N que tem função pelo reconhecimento destes substratos para o IR (TANIGUCHI *et al.*; 2006). Após a fosforilação pelo IR, se ligam a moléculas intracelulares que contêm domínios SH2 como a proteína citosólica fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K).

A PI3K é enzima essencial nas funções metabólicas e mitogênicas da insulina, e inibidores ou deleção de PI3K bloqueiam as ações metabólicas da insulina. PI3K compreende de uma unidade reguladora p85 e na subunidade catalítica p110, e é acionada pelos domínios SH2 na subunidade reguladora

interagindo com proteínas IRS fosforiladas em tirosina (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

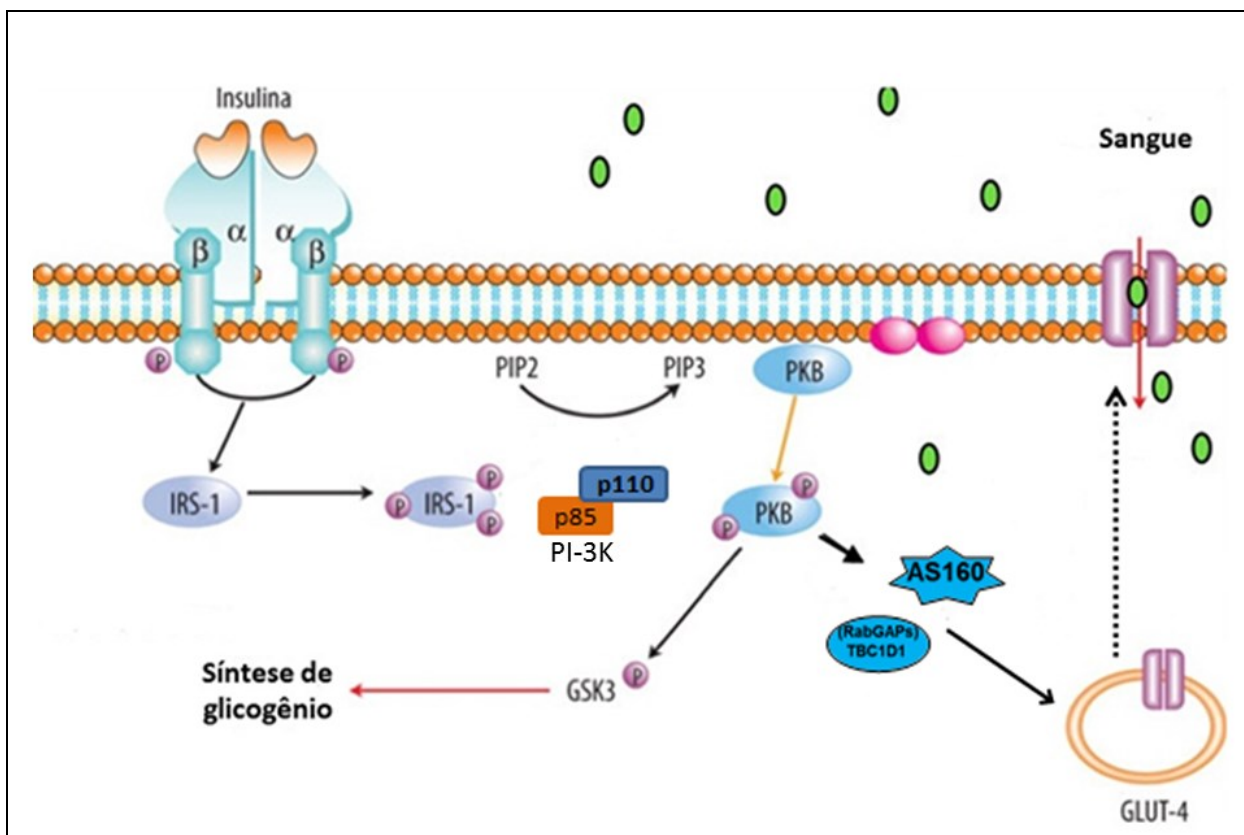
A PI3K fosforila a hidroxila do 3° carbono do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) resultando produção do segundo mensageiro lipídico fosfatidil 3,4,5-trifosfato (PIP3), esse fosfolipídio atua recrutando proteínas citoplasmáticas para locais específicos da membrana plasmática ou endomembrana. O PIP3 desempenha um papel importante no processo de ativação da proteína quinase B (PKB), também conhecida como Akt (HODAKOSKI *et al.*; 2013). A atividade da via do PIP3 pode ser interrompida por Fosfatase supressora de tumor e homólogo de tensina deletado no cromossomo 10 (PTEN), que pode reverter a fosforilação no carbono três do PIP3 resultando em PIP2 (HODAKOSKI *et al.*, 2013).

O PIP3 recruta a proteína Akt causando alterações conformacionais e dupla fosforilação, a não fosforilação resulta inatividade da Akt, levando a um quadro de resistência a insulina (XIE *et al.*, 2019; SALTIEL, 2021). A Akt ativada as proteínas AS160/Tbc1d4 possibilitando o carregamento de GTP de moléculas Rab, que auxiliam na translocação das vesículas contendo GLUT-4 (SHARMA; DEY, 2021; HATAKEYAMA *et al.*, 2019).

A proteína TBC1D4 é expressa em vários tecidos diferenciados, incluindo adipócitos e músculos esqueléticos, enquanto a TBC1D1 é altamente expressa em músculos esqueléticos (HATAKEYAMA *et al.*, 2019).

TBC1D4 e TBC1D1 são proteínas ancoradoras das vesículas de armazenamento que contém GLUT-4, no estado fosforilado, TBC1D4/1 dissociam-se das vesículas de armazenamento de GLUT-4, o que possibilita a translocação de GLUT-4 para a membrana celular, que através da difusão facilitada promove a captação de glicose (MØLLER *et al.*, 2016).

Figura 1 - Via de sinalização da insulina, translocação de GLUT-4 para membrana da célula e captação de glicose



Quando a insulina se liga ao seu receptor, ela desencadeia a autofosforilação do receptor que gera locais de ancoragem para as proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS-1), que por sua vez induz a ativação de várias proteínas, incluindo a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) que ativa a PKB também chamada de Akt, que inibi a atividade GAP através de seu substrato AS160/Tbc1d4 resultando na translocação de vesículas GLUT-4 para a membrana plasmática possibilitando o transporte de glicose para a célula através da membrana plasmática por difusão facilitada.

Fonte: Imagem adaptada do artigo de Estrada-Garcia *et al.* (2019)

2.4 Síntese de glicogênio

Assim como a captação de glicose nos tecidos, a síntese de glicogênio desempenha um papel crítico na regulação da homeostase da glicose no corpo inteiro. O músculo esquelético é o maior reservatório de glicogênio no corpo humano. As reações de síntese e degradação são reações antagonistas, sendo a insulina a responsável por inibir a glicogênese, via Akt/PKB no fígado e no músculo (DUAN *et al.*, 2022). Além da fosforilação dos substratos TBC1D4/1, a Akt modula o metabolismo celular inibindo o ativando atividade de outras quinase, como glicogênio síntase quinase 3 (GSK3) que através da fosforilação inibi sua atividade quinase, permitindo desfosforilação e ativação do glicogênio síntase (GS)

promovendo assim a síntese de glicogênio (DUAN *et al.*, 2022).

No diabético tipo 2, tanto a captação de glicose quanto a atividade da GS em resposta à insulina são prejudicadas no músculo esquelético, e desempenha um papel importante no desenvolvimento de intolerância à glicose e resistência à insulina (BOUSKILA *et al.*, 2007). A síntese de glicogênio necessita que a glicose esteja disponível em células musculares onde será fosforilada pela hexoquinase para formar glicose 6-fosfato (G-6-P). O G-6-P terá dois destinos, ou síntese de glicogênio ou para via glicolítica onde será metabolizado (BOUSKILA *et al.*, 2007). Na gliconeogênese, o G-6-P é convertido em UDP-glicose, e o GS em seguida, catalisa a síntese de glicogênio pela transferência de uma porção glicosil da UDP-glicose para uma molécula de glicogênio (BOUSKILA *et al.*, 2007).

O tecido adiposo na obesidade libera ácidos graxos livres (AGL), espécies reativas de oxigênio (ERO) e citocinas pró-inflamatórias, os AGL ao ser armazenado em células de órgãos, como fígado, pâncreas e músculo, em excesso gera um estado de lipotoxicidade, promovendo uma desregulação das organelas celulares, por exemplo, mitocôndrias, retículo endoplasmático e lisossomos, tal desregulação liberam excesso de ERO e pró-inflamação, resultando em inflamação sistêmica, que de baixo grau em longo prazo impede a ação da insulina, perturbando a homeostase da glicose e resulta em desregulação sistêmica (AHMED; SULTANA; GREENE, 2021).

Para que ocorra o armazenamento dos AGL nas células musculares necessita de translocases (CD36), proteína de ligação a ácidos graxos (FABP), e proteína de transporte de ácidos graxos (FATP). Dentro da célula, os ácidos graxos são convertidos em acil-CoA pela acil-CoA síntase para oxidação ou armazenamento, para a β oxidação o acil-CoA deve ser transportado para a mitocôndria através da CPT1 (SPAULDING; YAN, 2022).

2.5 Efeitos do treinamento físico e via sinalização da insulina

A contração muscular durante o treinamento físico (TF) ativa uma via independente à insulina que permite a mobilização de vesículas de GLUT4, aumentando a fosforilação de AS160 nos músculos esquelético independente a insulina em ratos e humanos através do AMPK (proteína quinase ativada por AMP) (JESSEN *et al.*, 2011).

A AMPK é uma quinase que preserva a sobrevivência celular sob restrição calórica ou alta demanda de energia, a regulação positiva do AMPK aumenta significativamente a translocação de GLUT-4 e a captação muscular de glicose, garantindo eficiência metabólica e melhorando as respostas pós-prandiais de glicose e insulina (JAKUBOWICZ *et al.*, 2017).

Em resposta as contrações musculares aumenta o consumo de energia, elevação do cálcio celular, óxido nítrico, espécies reativas de oxigênio e AMP/ADP como sinais de estresse, esse sinais ativam quinase e vias de sinalização como da AMPK, que contribui na fosforilação dos TBC1D1 e TC1D4, permitindo a translocação de GLUT4 ao mesmo tempo em que desativa as vias anabólicas que consomem o ATP, como a síntese de ácidos graxos, a diminuição da malonil-CoA permite o aumento da atividade da carnitina acil transferase 1, que aumenta a eficiência do transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias e consequente oxidação (PAULI *et al.*, 2009; JESSEN *et al.*, 2011).

A utilização dos acil-CoA como fonte de energia em condições basais é limitada devido à função inibitória do produto acetil-CoA carboxilase, malonil-CoA, em relação ao CPT1, as concentrações de malonil-CoA durante o exercício são reduzidas devido à ação do AMPK, que fosforila o ACC, inibindo a formação acil-CoA em malonil-CoA, aumentando a oxidação de ácidos graxos durante o exercício (SPAULDING; YAN, 2022).

Exercício aeróbico utiliza grandes grupos musculares onde a via energética predominante é β oxidação, que quando realizado em intensidade e frequência suficientes, esse tipo de exercício resulta no aumento da aptidão cardiorrespiratória e redução do tecido adiposo em longo prazo (SIGAL *et al.*, 2004; SPAULDING; YAN, 2022).

Durante o exercício aeróbico, as fibras musculares oxidativas são recrutadas, nelas são abundantes em enzimas oxidativas e mitocôndrias, baixa abundância e atividade de bombas de cálcio consumidoras de energia no retículo sarcoplasmático. Essas características diminuem significativamente a demanda por ATP, contribui para sua resistência à fadiga e permitir períodos prolongados de atividade de baixa a moderada intensidade (LEBRASSEUR; WALSH; ARANY, 2011).

3 HIPÓTESE

O treinamento físico aeróbico modula a expressão de proteínas envolvidas na via de sinalização da insulina no músculo esquelético em ratos jovens de modo a mitigar alterações metabólicas causadas por dieta obesogênica materna.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre massas dos tecidos adiposo e muscular, tolerância à glicose e expressão de proteínas envolvidas na via de sinalização de insulina no músculo esquelético em prole jovem de ratos submetidos à dieta obesogênica materna.

4.2 Objetivo Específico

Protocolo 1

Nas mães:

- 1) Determinar a ingestão alimentar e peso corporal;

Na prole:

- 2) Analisar a tolerância à glicose aos 60 dias de idade;
- 3) Medir massa de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal, dos músculos sóleo, EDL, tibial anterior e gastrocnêmio e dos órgãos coração, rins, fígado e encéfalo

Protocolo 2

Investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre a expressão gênica de proteínas envolvidas na via de sinalização de insulina no músculo esquelético em prole jovem de ratos submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação.

- 1) Medir a expressão gênica das proteínas Akt, GSK3- β , e RP-S6 nos músculos sóleo e EDL.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 PROTOCOLO 1

Animais

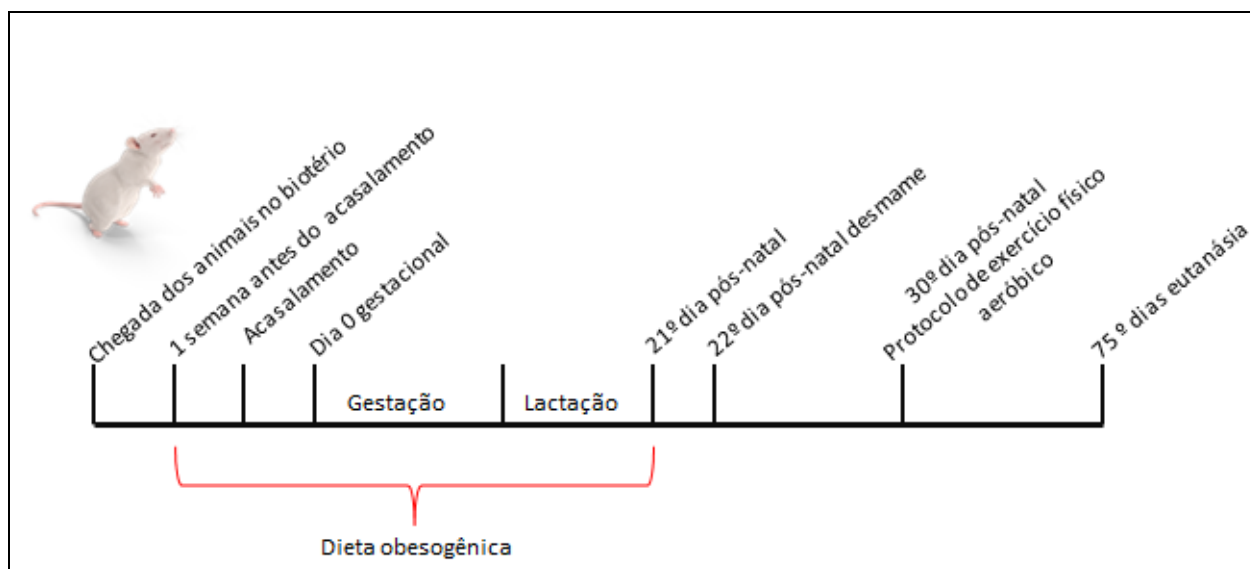
Foram utilizados ratos da linhagem *Wistar*, vindos do Biotério de criação do Departamento de Nutrição da UFPE onde foram realizados todos os procedimentos. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação, com temperatura de $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, em ciclo 12/12h e livre acesso à água e alimentação. O projeto seguiu as normas do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA), de acordo com a lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, e com as normas internacionais estabelecidas pelo *National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals* e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal n: 0069/2021 da UFPE (Anexo A).

Desenho experimental

Uma semana antes do acasalamento, as ratas (n=4) foram alimentadas com dieta obesogênica HFHS + leite condensado em garrafa de alimentação, a característica hipercalórica e altamente palatável (Leite Condensado Integral camponesa, Lagoa da Prata, Minas Gerais, Brasil) (MARTIN-GRONERT *et al*, 2010). Após a primeira semana de alimentação as ratas foram postas para acasalamento, com a confirmação da prenhes, através do teste de esfregaço vaginal com constatação do espermatozoide na secreção vaginal, caracterizando o dia zero da gestação. A manipulação dietética durou da semana anterior da gestação até o final da lactação da ninhada. Os filhotes foram desmamados no 22º dia pós-natal (DPN), após esse período os animais foram alimentados com dieta padrão de biotério. No 30º dia de vida da ninhada houve as divisões dos grupos de acordo com a dieta e exercício físico de forma aleatória dentro do grupo de dieta que a mãe fazia, totalizando 2 grupos com 8 animais cada, sendo eles: Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; n=8) – filhotes de mães que receberam dieta obesogênica no período perinatal e Grupo Dieta Materna Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; n=8) – grupo experimental submetido ao exercício aeróbico. No dia 68º 69º de vida dos animais foi realizado o Teste de tolerância à glicose (GTT)

dos grupos DMOB+TF e DMatOb+NTF respectivamente. No 74° - 75° dia de vida os animais treinados e sedentários foram eutanasiados.

Figura 2 - Desenho experimental



A manipulação dietética durou de duas semanas antes da gestação até o final da lactação da ninhada. Após desmame os animais serão alimentados com dieta padrão, no 30º dia de vida da ninhada haverá as divisões dos grupos de acordo com a dieta e treinamento físico. No 74º e 75º dia de vida os animais DMatOb+TF e DMatOb+NTF foram eutanasiados, foi coletado o sangue, tecidos adiposos e musculares para a realização de avaliações.

Dieta obesogênica

A produção da dieta obesogênica, ocorreu inicialmente com a mistura e peneiração dos ingredientes secos buscando uma maior homogeneização dos ingredientes, em seguida e adicionado os produtos líquidos e pastosos, misturando manualmente, sovando, e adicionado água fervendo até chegar ao ponto da massa é passado o rolo para afinar, e cortado para colocar na forma de alumínio e levados a estufa com circulação de ar seco por dois dias. Após pronta e armazenada em recipientes plásticos, sob refrigeração (SILVA, 2021).

Tabela 1 – Composição centesimal das dietas experimentais

Constituintes (%g)	AING93 (crescimento)	Dieta obesogênica
Amido de milho	39,75	11,70
Amido dextrinizado	13,20	
Ração comercial de biotério	-	8,00
Biscoito maisena de chocolate	-	5,00
Farinha de soja		4,00
Caseína	20,00	20,00
Celulose	5,00	4,00
Óleo de milho	-	-
Óleo de soja	7,00	3,00
Banha	-	5,30
Manteiga	-	4,00
Margarina (85% lipídio)	-	4,00
Creme de leite (20% lipídio)	-	4,00
Açúcar	10,00	22,00
Sais – mix mineral	3,50	2,50
Vitaminas	1,00	0,70
Colina	0,25	0,25
Metionina	0,30	0,25
BHT = 0,14mg	0,0014	0,0014
NaCl (39,34% de Na)	-	0,30
Glutamato Monossódico (12,3% de Na)	-	1,00
Calorias (g/100)	3,60	4,00

Tabela 2 - Composição de macronutrientes das dietas segundo o valor energético total (VET)

DIETAS	PROTEÍNA (%kcal VET)	CARBOIDRATO (%kcal VET)	LIPÍDIO (%kcal VET)	VET (%Kcal/g)
Obesogênica (crescimento)	18	43	39	4,0
AING93 (crescimento)	19	63	18	3,6

Tabela 3 - Composição de macronutrientes da dieta segundo o valor energético total (VET)

Dieta	PROTEÍNA (%kcal VET)	CARBOIDRATO (%kcal VET)	LIPÍDIO (%kcal VET)	VET (%Kcal/g)
Nuvilab	25,9	63,4	10,6	3,39

Protocolo de exercício físico aeróbico

Aos 30 dias de vida, os animais do grupo exercitado DMatOb+TF passaram por um período de adaptação à esteira. Após adaptação, os animais foram submetidos a um teste incremental para avaliação da fadiga, onde fizeram progressão da velocidade em 0,1km/h a cada 3 minutos e a fadiga foram definidos quando não for possível manter o ritmo da esteira por mais de 10 segundo (BROOKS, 1978; RODRIGUES, 2007). Houve um dia de descanso e no dia seguinte foi realizada a padronização do exercício a 60% do VO₂ máx, depois, a cada dez dias foi refeito a padronização para garantir a intensidade do exercício moderado. O protocolo foi realizado da seguinte forma: 5 minutos de aquecimento (velocidade média de 0,3 a 0,4 quilômetros por hora de exercício), 50 minutos na velocidade principal (velocidade média de 0,5 a 0,7 km/h no início e no final do treinamento do protocolo) e 5 minutos de resfriamento (velocidade média de 0,3 a 0,4 km/h). O protocolo de exercício físico aeróbico foi realizado até o dia 64º de vida entre as 8:00 a 14:00 nos dias da semana de segunda à sexta (SILVA, 2021).

ANÁLISES EXPERIMENTAIS

Massa corporal

As ratas gestantes tiveram o peso corporal aferido semanalmente por uma balança de alta precisão digital (MARTE - Carga Máxima / Pesagem Mínima 1010g/4g). Os filhotes tiveram o peso corporal aferido diariamente durante a lactação (1º ao 21º DPN), após este período o peso foi aferido semanalmente.

Consumo Alimentar

Durante a gestação e lactação, o consumo alimentar foi realizado semanalmente. O consumo foi determinado pela diferença entre a quantidade de dieta ofertada durante o início do ciclo escuro (08:00 h) e a quantidade de dieta rejeitada 7 dias depois (LOPES DE SOUZA *et al.*, 2008).

Protocolo do GTT

Foi realizado no dia 68º 69º de vida dos animais. Após 12 horas de jejum e uma coleta de sangue inicial no tempo 0, os animais receberam injeção por via intraperitoneal (i.p.) de solução de glicose a 50% (2,0 g/Kg de peso corpóreo). A glicemia foi medida através de um glicosímetro (Roche Diagnostics Corporation) nos tempos (0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos). Os dados obtidos foram utilizados para calcular a área sob a curva.

Massas dos depósitos de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal

O peso da gordura das ratas foi avaliado ao final da lactação para avaliação de obesidade gestacional. Posteriormente, aos 74-75 dias de vida os animais foram eutanasiados por decapitação e os coxins de tecido adiposo branco epididimal e retroperitoneal foram retirados, pesados e armazenados para análises.

Massa seca dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e tibial anterior

Aos 74-75 dias de vida foi realizada a eutanásia, o anestésico utilizado foi o cetamina, os músculos foram isolados por incisão dos tendões proximais e distais dos mesmos e colocados em estufa a 60 °C. Após 72 horas, os músculos foram pesados e os valores expressos foram normalizados pelo comprimento do osso da tíbia do animal.

5.2 PROTOCOLO 2

Foram utilizadas ratas *wistar* e colocadas para acasalar na proporção de duas fêmeas para um macho. Com a confirmação da prenhez, as ratas prenhas foram divididas em dois grupos de acordo com a suas dietas Controle DMatCtrl (n=8) que recebeu dieta de biotério e o grupo DMatOb (n=8) e foram alimentadas da gestação até o fim da lactação. Após o desmame a prole macho recebeu a dieta controle até o fim do experimento. Nos dias 26º, 27º e 28º de vida os animais foram submetidos a um teste incremental até a fadiga, ao qual todo sábado era refeito para a manutenção da intensidade, os animais e não conseguiram terminar o teste, foram para o grupo sedentário formando 4 grupos Controle não Treinado (DMatCtrl+NTF; n=5); Controle Treinado (DMatCtrl+TF; n=5); DMatOb+NTF (n=8) e DMatOb+TF(n=8). Após 2 dias de descanso, os animais treinados DMatCtrl+TF e DMatOb-TF realizaram o protocolo até 60 dias de vida, no qual ocorreu a eutanásia para coleta de tecidos. Foi coletado o tecido muscular para analisar a expressão das proteínas Akt, GSK-3 β , RPS6 através do *Western-Blotting*.

Análises molecular

Western Blotting

As amostras de músculos esquelético foram homogeneizados em tampão de extração (100 mM Tris base, pH 7,5, 10 mM EDTA; 100 mM fluoreto de sódio; 10 mM pirofosfato de sódio; 10 mM ortovanadato de sódio; 2 mM fenilmetilsulfonilfluoreto – PMSF; 0,01 mg/mL aprotinina), à 4 °C, por 30 segundos. Após homogeneização, Triton-X-100 a 1% foi adicionado e as amostras foram incubadas por 30 minutos a 4 °C. Foi separado e 5 μ L foram utilizados para a determinação do conteúdo total de proteínas pelo método de *Bradford* (1976).

A reação é colorimétrica e a absorbância foi determinada a 595 nm no espectrofotômetro. Os resultados de absorbância obtidos foram utilizados no cálculo da equação da reta de uma curva padrão de albumina sérica bovina. Para elaboração da curva padrão de proteínas, foram utilizadas as seguintes concentrações (mg/mL) de albumina: 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 e 0,062.

Quantidades iguais (25 a 40 μ g) de proteínas de cada amostra foram diluídas

em tampão *Laemmli* contendo ditioneitol (DTT) a 1 M. As proteínas foram separadas de acordo com o peso molecular utilizando a técnica de eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida. Após a separação, as proteínas do gel foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose. Posteriormente, as ligações inespecíficas foram bloqueadas incubando-se a membrana em solução salina (TBST) contendo 10 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, por 2 horas, contendo albumina na concentração final de 5% e a temperatura de 4 °C.

As membranas foram lavadas por 3 vezes (7 minutos cada) com solução salina (TBST) e então incubadas com anticorpo primário específico por 4 horas à temperatura de 4 °C em solução basal contendo albumina a 5%. Em seguida, as membranas foram incubadas com anticorpo secundário ligado a uma peroxidase, em solução salina (TBST), contendo albumina na concentração final de 5%, à temperatura ambiente, por 1 hora. As membranas foram lavadas novamente e então incubadas com solução contendo substrato para a peroxidase ligada ao anticorpo secundário e um amplificador quimioluminescente por dois minutos. A luminescência foi detectada pelo equipamento de captura de imagens ChemiDoc (*Biorad*). As bandas foram quantificadas por densitometria ótica utilizando programa *Image J* 1.37 (NIH, Wayne Rasband, Bethesda, Maryland, Estados Unidos,) (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>).

Para a normalização dos conteúdos das proteínas de interesse, o valor obtido foi corrigido pela quantidade total de proteínas de cada amostra colocada no gel, conforme indicada pela coloração de *Ponceau*, e o valor será então relativizado ao grupo controle. A técnica de *Western Blotting* está descrita seguindo o protocolo do laboratório (VASCONCELOS *et al.*, 2019).

Análise estatística

Os dados foram apresentados em média e erro padrão da média. O teste de normalidade utilizado foi o *Shapiro-Wilk*. Para comparar dados paramétricos do **protocolo 1** foi utilizado o teste *t de student*, e para o **protocolo 2**, a análise de variância ANOVA *two-way* seguido do teste de comparações múltiplas *Bonferroni* tendo como fatores a dieta e o treinamento físico aeróbico. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes para valores com alfa de 5% ($p \leq 0,05$).

6 RESULTADOS

6.1 PROTOCOLO 1

Descrição da ingestão alimentar e peso corporal materno das ratas que receberam dieta obesogênica materna

As ratas foram alimentadas uma semana antes do período de acasalamento até o fim da lactação por uma dieta obesogênica com a presença de leite condensado em uma garrafa. As medições do consumo foram realizadas semanalmente entre a primeira semana da gestação até o fim da lactação. A média do consumo das ratas foi calculada, na primeira semana gestacional a média do consumo foi de 57,3 g; segunda semana gestacional foi consumida 77,3 g; na terceira semana gestacional foram consumidas 69,5g; sendo essa a última semana gestacional, durante a primeira semana de lactação a média consumida foi de 72,1 g, na segunda semana de lactação foram consumidos 96,6 g, na terceira semana lactação 90,3 g.

O consumo do leite condensado pelas ratas. Na primeira semana gestacional, a média do consumo foi de 72,5 ml; segunda semana gestacional foi consumida 92,75 ml; na terceira semana gestacional foram consumidos 97,5 ml; sendo essa a última semana gestacional, durante a primeira semana de lactação a média consumida foi de 86 ml, na segunda semana de lactação foram consumidas 45 ml, na terceira semana lactação 27 ml, e no período de 4 dias para encerrar a lactação foi consumido 19,75 ml.

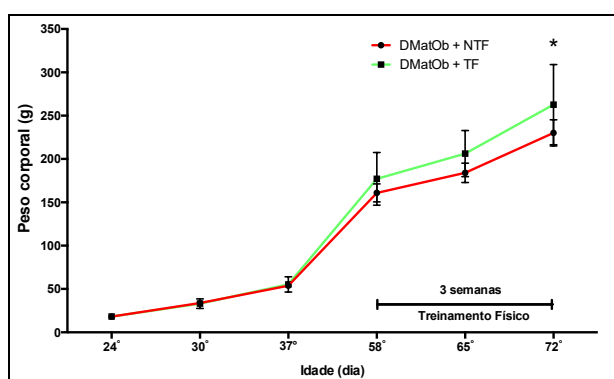
O peso corporal das ratas foi aferido semanalmente. A média do peso corporal materno das ratas após acasalamento foi de 230,5g; primeira semana gestacional os peso médio das ratas foi 243g; na segunda semana gestacional o peso médio foi 265,25g, a última semana gestacional o peso médio das ratas foi 300,5g; durante a primeira semana de lactação o peso médio das ratas foi 267,5g, na segunda semana lactação o peso médio das ratas foi 252,75g, durante a terceira semana de lactação o peso médio foi 255g, e no dia da eutanásia as ratas estavam com peso médio de 252,75g.

PROLE

A ingestão alimentar e peso corporal da prole

Foi medido o peso da prole dos 24 dias até 72 dias de vida para os grupos que realizaram exercício aeróbico e grupo sedentário. Os animais do grupo DMatOb+TF tiveram o peso corporal maior em comparação ao grupo DMatOb+NTF. (Figura 3).

Figura 3 - Peso corporal da prole dos dois grupos experimentais investigados.

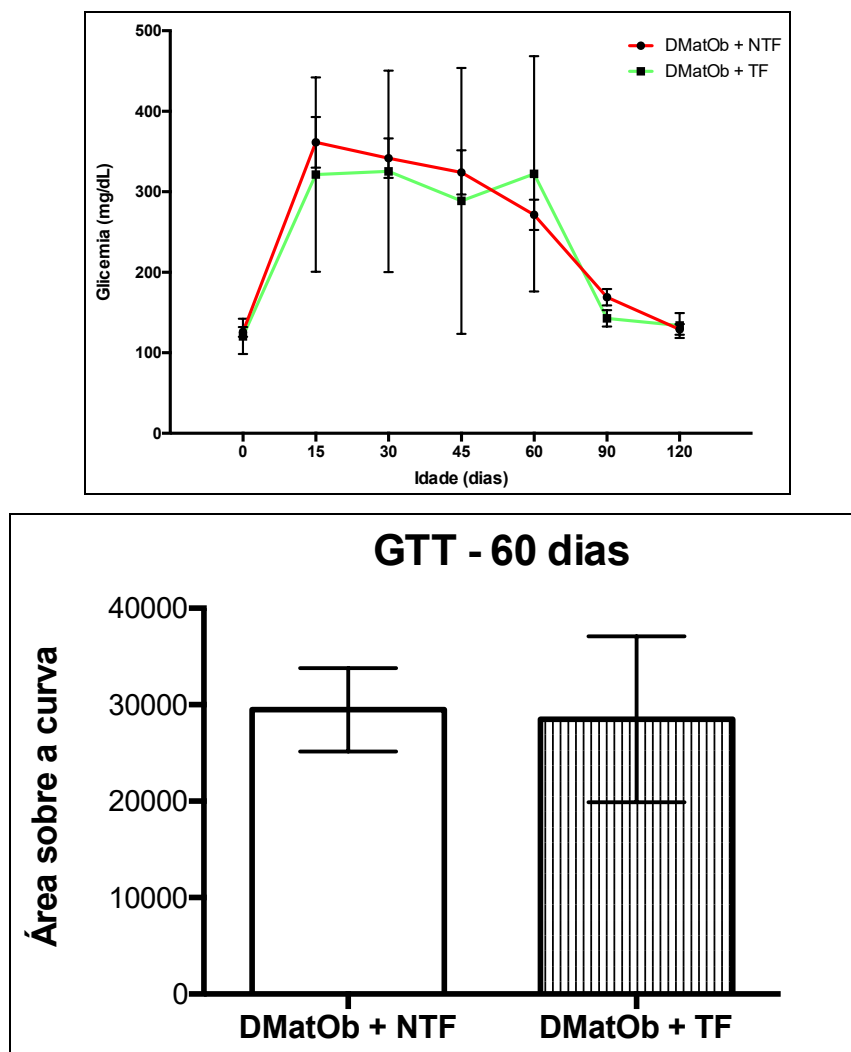


Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; n=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; n=8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA two way e o pós-teste de *Bonferroni*.

Teste de tolerância à glicose após treinamento

Foi realizado o teste de tolerância à glicose aos 68 e aos 69 dias de idade dos animais treinados e sedentários, respectivamente, após 4 dias do fim do treinamento. Não houve diferença significativa entre os animais dos grupos DMatOb+TF e DMatOb+NTF (figura 4).

Figura 4 - Teste de tolerância à glicose após protocolo de treinamento dos dois grupos experimentais investigados

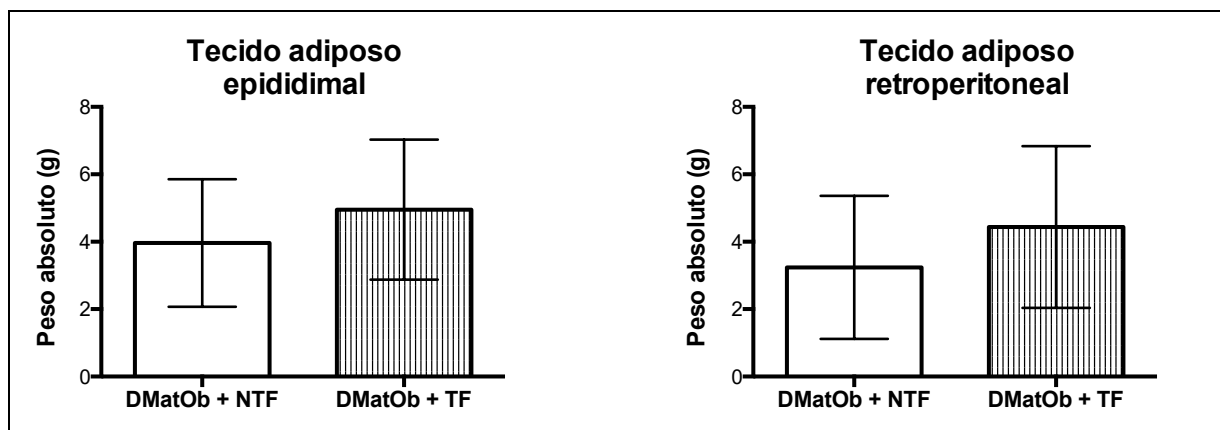


Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; n=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; n=6)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA two way e o pós-teste de *Bonferroni*.

Massas dos depósitos de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal

Foram pesados os depósitos de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal dos animais. Não houve diferença significativa na massa de tecido adiposo epididimal e tecido retroperitoneal entre os animais entre os grupos (Figura 5).

Figura 5 - Massa dos depósitos de tecido adiposo epididimal e do tecido adiposo retroperitoneal dos dois grupos experimentais investigados

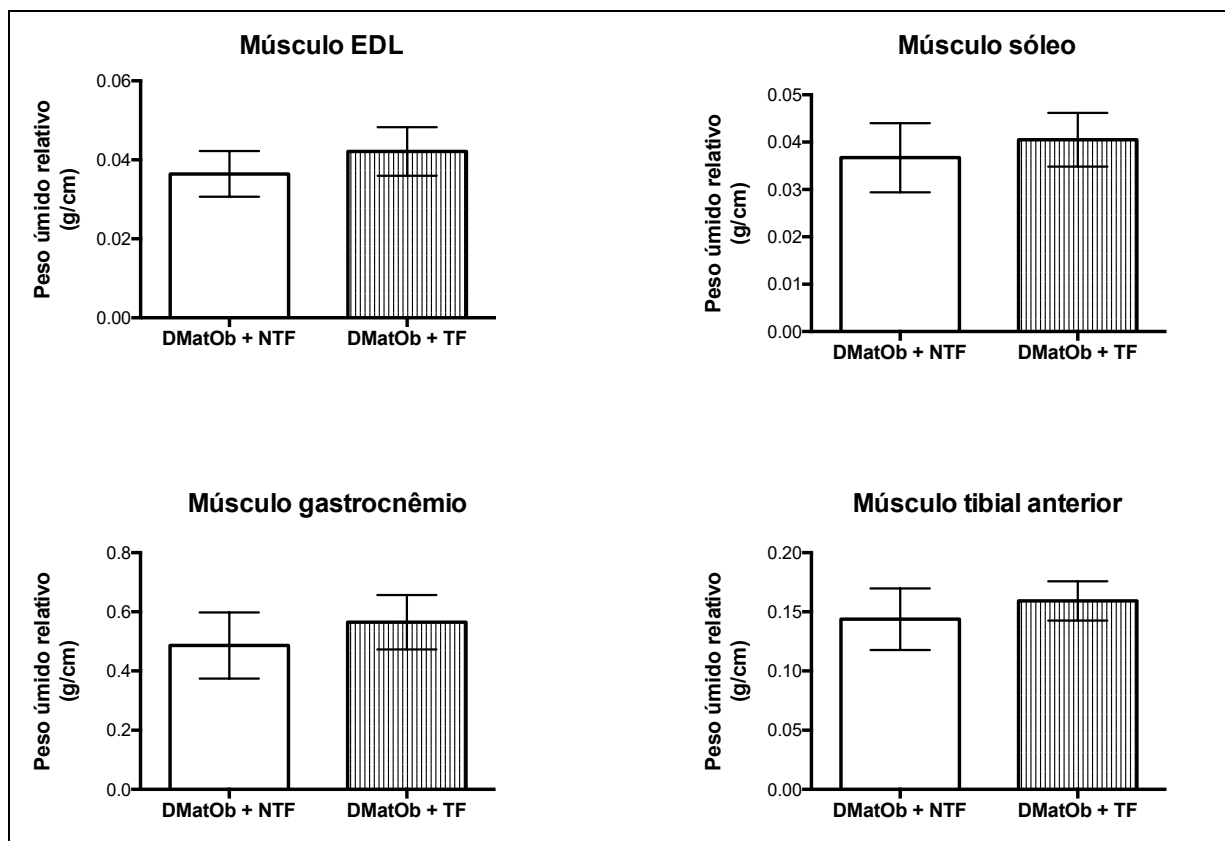


Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; N=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; N=8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA two way e o pós-teste de *Bonferroni*.

Massa dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e tibial anterior

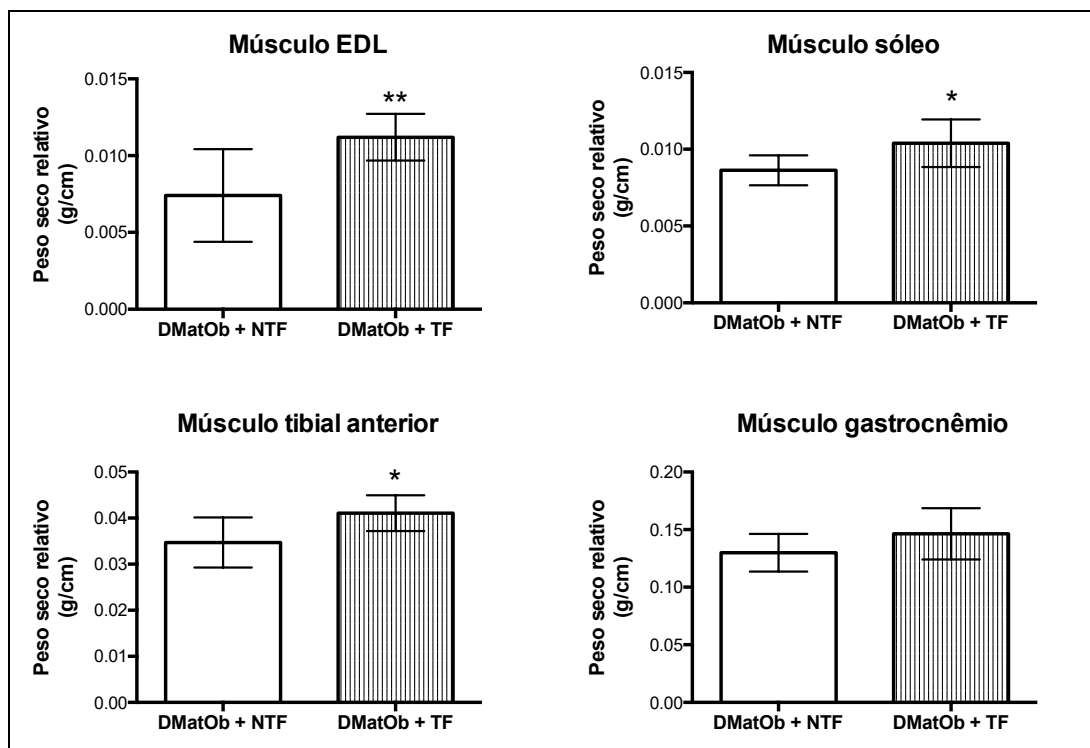
Foram pesados os músculos para determinação da massa seca e úmida dos músculos sóleo, EDL, gastrocnêmio e tibial anterior. Não foi observada diferença significativa entre o grupo treinado em comparação ao grupo sedentário referente à massa úmida dos músculos sóleo, EDL, gastrocnêmio e tibial anterior (Figura 6). Já o peso seco, houve aumento significativo nos músculos, EDL (DMatOb+TF=0,0112, vs DMatOb+NTF=0,008 erro padrão da média: 0.003792 ± 0.001206), sóleo (DMatOb+TF=0,083, vs DMatOb+NTF=0,059 erro padrão da média: 0.001758 ± 0.0006814) e tibial anterior (DMatOb+TF=0,329, vs DMatOb+NTF=0,034 erro padrão da média: 0.006342 ± 0.002413) do grupo DMatOb+TF comparado ao controle (Figura 7).

Figura 6. Massa do músculo EDL, sóleo, gastrocnêmio e tibial anterior dos dois grupos experimentais investigados.



Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF n=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF n=8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando o teste *t de student*.

Figura 7 Massa seca do músculo EDL, sóleo, gastrocnêmio e tibial anterior dos dois grupos experimentais investigados.

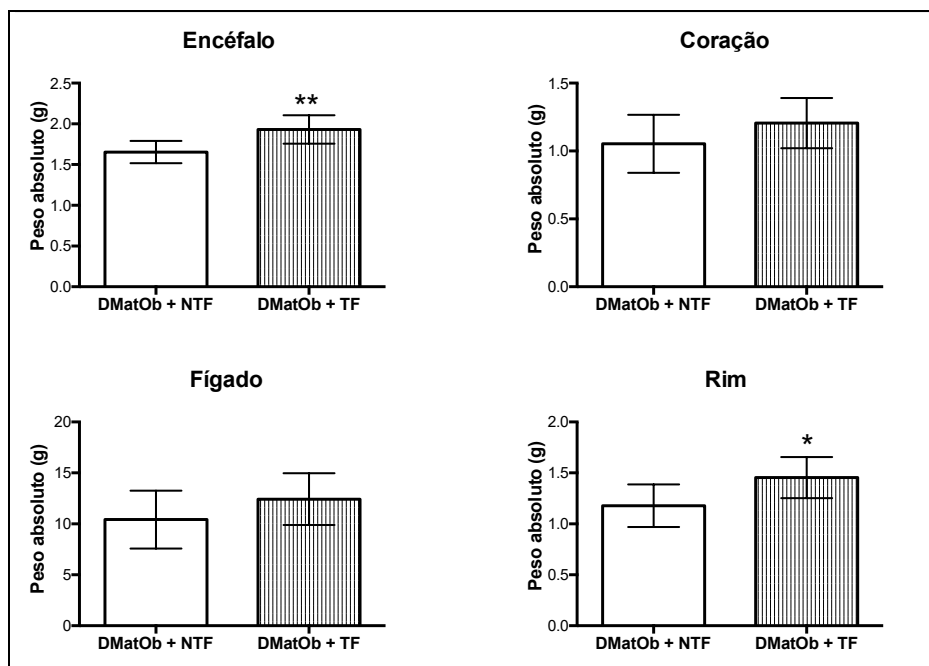


Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; N=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; N=8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA two way e o pós-teste de Bonferroni.

Massa dos órgãos

Foram pesados os órgãos encéfalo, coração, fígado e rim. Foi observado que os animais do grupo treinamento tiveram um aumento da massa do encéfalo (DMatOb+TF=1,931, vs DMatOb+NTF=1,654 erro padrão da média: 0.2771 ± 0.07824) e peso do rim (DMatOb+TF=1,4546, vs DMatOb+NTF=1,243 erro padrão da média: 0.2764 ± 0.1027), quando comparados com o grupo sedentários (Figura 8).

Figura 8 Peso dos órgãos encéfalo, coração, fígado e rim dos dois grupos experimentais investigados.



Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NTF; N=8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; N=8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA *two way* e o pós-teste de *Bonferroni*. Os valores são representados como média $\pm$ erro padrão da média e foram analisados usando o teste “t” de Student não pareado para os órgãos o p* Encéfalo ($p^*=0,0033$), Coração ($p^*=0,1518$), Fígado ($p^*=0,1585$) Rim ($p^*=0,0176$).

6.2 PROTOCOLO 2

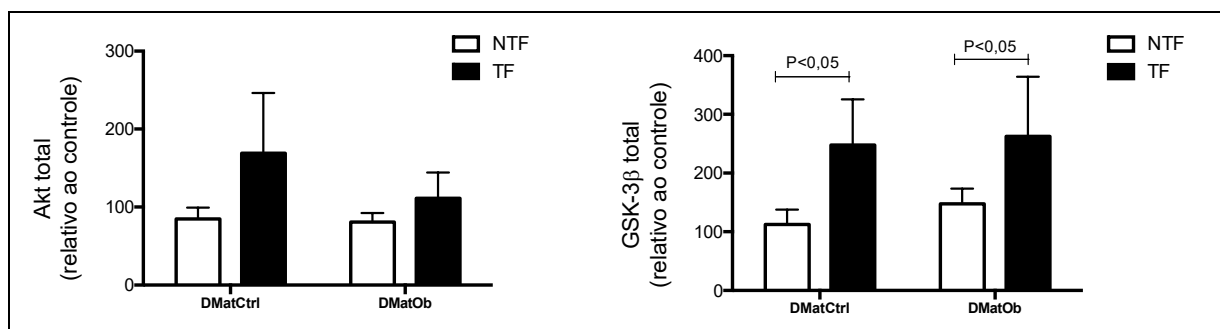
Foi observado que o consumo do grupo dieta materna obesogênica foi menor comparado ao grupo controle, apesar disso, a primeira semana o consumo do leite foi maior nas primeiras semanas do que a ração hiperlipídica. As ratas do grupo DMatOb teve o peso maior durante a gestação do que o grupo controle (DMatCtrl), o ganho de peso foi acompanhado por maior peso de tecido adiposo. Foi observado as mães do grupo DMatOb tiveram maiores níveis de glicose no sangue comparado as mães do grupo DMatCtrl última semana de lactação.

Expressão de proteína Akt, GSK-3 β e RPS6

Foi analisada a expressão das proteínas Akt e GSK-3 β no músculo EDL, e Akt e RPS6 no músculo sóleo. Não foi observada diferença na expressão de Akt

total no músculo EDL na prole com dieta materna obesogênica comparada aos animais que as mães foram alimentadas com dieta controle (Figura 9). Já a expressão da proteína GSK3 β foi observada aumentada nos grupos que realizaram o protocolo de treinamento físico quando comparado aos animais não realizaram (Figura 9).

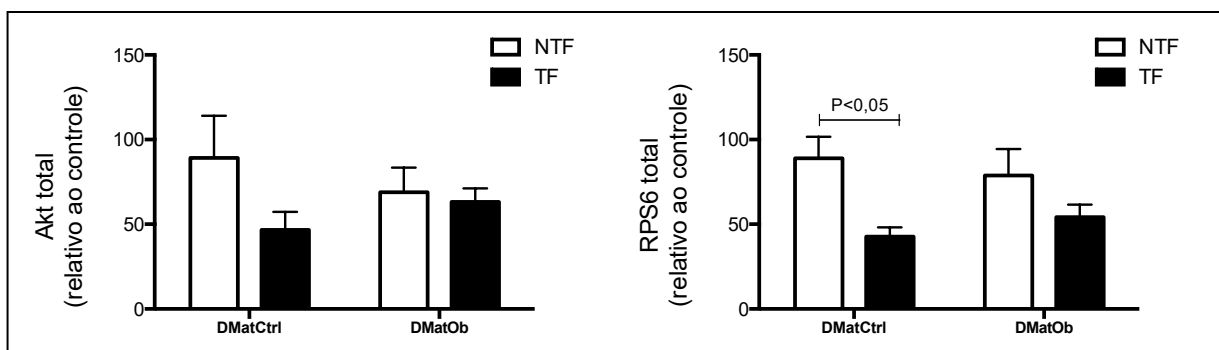
Figura 9 - Expressão de proteína Akt, GSK-3 β e RPS6 total nos músculos EDL dos quatro grupos experimentais investigados.



Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta padrão e não submetido ao treinamento físico, **Grupo Dieta Materna Controle (DMatCtrl+NTF; N:5)**; prole de mães alimentadas com a dieta padrão e submetido ao treinamento físico **Grupo Dieta Materna Controle e Treinamento Físico (DMatCtrl +TF; N=5)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NFT; N:8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; N:8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA *two way* e o pós-teste de *Bonferroni*.

No músculo sóleo, também não foi observado diferença significativa entre os grupos analisados. Apenas, o conteúdo de RPS6 total no grupo Dieta Materna Controle e Treinamento Físico (DMatCtr+TF) foi menor em relação ao grupo controle que não realizou o TF (DMatCtrl+NTF) (Figura 10).

Figura 10. Conteúdo da proteína Akt total e RPS6 total nos músculos sóleo dos quatro grupos experimentais investigados.



Grupos estudados: prole de mães alimentadas com a dieta padrão e não submetido ao treinamento físico, **Grupo Dieta Materna Controle (DMatCtrl+NTF; N:5)**; prole de mães alimentadas com a dieta padrão e submetido ao treinamento físico **Grupo Dieta Materna Controle e Treinamento Físico (DMatCtrl+TF; N:5)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica, **Grupo Dieta Materna Obesogênica (DMatOb+NFT; N:8)**; prole de mães alimentadas com a dieta obesogênica e submetido ao treinamento físico, **Grupo Obesogênico Treinamento Físico (DMatOb+TF; N:8)**. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM de seis animais por grupo e foram analisados utilizando ANOVA *two way* e o pós-teste de *Bonferroni*.

7 DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos nesse experimento, observou-se que os animais do grupo no qual as mães foram expostas a dieta obesogênica não tiveram acúmulo de gordura aos 74 e 75 dias de vida, porém, quando treinados esses animais tinha um aumento da massa magra dos músculos EDL, sóleo e tibial anterior aliado a maior expressão de GSK-3 β total no musculo EDL.

O objetivo do trabalho foi investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre massas dos tecidos adiposo e muscular, tolerância à glicose e a atividade e expressão gênica de proteínas envolvidas na via de sinalização de insulina no músculo esquelético em prole jovem de ratos submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação, período este descrito como crítico no desenvolvimento fetal.

A aplicação de uma dieta hipercalórica, como a dieta obesogênica, é o modelo mais aproximado da sociedade humana onde as escolhas mais saudáveis são substituídas por alimentos mais práticos, com alta densidade energética e palatável. A associação dessa dieta juntamente com o menor gasto energético leva ao aumento da massa adiposa. O presente trabalho mostrou que as ratas alimentadas com a dieta obesogênica obtiveram um aumento progressivo de peso associado ao acúmulo de gordura retroperitoneal após 8 semanas de consumo.

No estudo realizado por Masi *et al.* (2017) foi avaliado os efeitos da HDF e HFHS durante 8 semanas. Um grupo dos ratos recebeu junto à dieta leite condensado, numa garrafa separada (Masi *et al.* 2017). Como resultado do consumo dieta controle mais leite condensado e dieta hiperlipídica em comparação com o controle sem leite condensado promoveu um aumento acentuado no peso corporal (aumento de 4,8 vezes e 5,3 vezes, respectivamente) durante o período experimental. A dieta hiperlipídica mais leite condensado levou a um aumento mais pronunciado (em 9,3 vezes), a mesma dieta foram responsáveis por um aumento do tecido adiposo visceral de 2 até 3 vezes (Masi *et al.* 2017). Isso mostra a capacidade desta dieta aliada ao leite condensado de gerar um aumento no peso corporal.

Sabe-se que a dieta obesogênica materna leva a prole à resistência à insulina (FERNANDEZ-TWINN; OZANNE, 2006). Em nosso estudo, a duração a exposição à dieta obesogênica foi de 2 semanas antes da prenhes até o fim da lactação, aos 21 dias de vida da prole, foi realizado o GTT para avaliar a sensibilidade a glicose dos

ratos com 60 dias, foi demonstrado nenhuma diferença significativa na resposta da insulina dos animais DMatOb+TF em relação aos DMatOb+NTF.

O TF aeróbico está relacionado à melhoria na capacidade aeróbica, na função cardiovascular e na regulação metabólica, para TF aeróbico seja eficiente em induzir a hipertrofia muscular depende de estimulação necessária da intensidade de exercício, duração e frequência para acentuar a hipertrófica (KONOPKA; HARBER, 2014). Nosso resultado de mostrou que o protocolo de treinamento físico aeróbio, 5 vezes na semana, com uma duração de 50 min e intensidade de 60% do VO₂ máx, levou o grupo DMatOb+TF a ter um aumento da massa seca dos músculos EDL, sóleo, tibial anterior. Apesar disso, não houve diferença significativa na massa adiposa entre grupos. A limitação do nosso estudo se deve ao fato de não termos grupo dieta controle, assim não podemos tirar mais conclusões sobre uma possível resistência de utilização de gordura como fonte de energia.

No protocolo 2 de nosso estudo foi avaliado a expressão de proteínas da via de sinalização da insulina no músculo esquelético da prole exposta a dieta obesogênica durante a gestação e lactação. A expressão de GSK3 β total no músculo EDL foi aumentada mostrando uma maior atividade da via glicolítica. O GSK3 β esta relacionada sobrevivência e/ou proliferação de células cancerígenas exercendo um efeito negativo na neurogênese do hipocampo, bem como depressão (SOUSA et al., 2021; GLAVIANO et al., 2023).

No músculo sóleo a expressão de RPS6 total no grupo DMC+TF foi menor em comparação ao grupo DMatOb, a proteína RPS6 é mecanismo regulador da proteína ribossômica S6, quando fosforilada RPS6 está relacionada com aumento da síntese proteica e uma maior atividade de Akt (MANDA; MAESTÁ; BURINI, 2010).

8 CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que a dieta obesogênica ofertada às ratas durante a gestação e lactação foi capaz de afetar o metabolismo da prole, e o treinamento físico aeróbico demonstrou ser uma promissora estratégia no controle da composição corporal dos ratos expostos a dieta obesogênica materna. No músculo EDL, a expressão gênica da proteína GSK-3 β é mecanismo molecular que está associado ao fenótipo, porém, ainda mais estudos são necessários.

REFERÊNCIAS

- AHMED, Bulbul; SULTANA, Rifat; GREENE, Michael W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 137, May 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221001001?via%3Dihub>. Acesso em: 17 set. 2023.
- ALFARADHI, M. Z. and OZANNE, S. E. Developmental programming in response to maternal overnutrition **Front. Genet.** Cambridge, v.2, n.27, p. 1-13. 2011.
- BARBOUR, LINDA A. *et al.* Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. **Diabetes Care**, [S. l.], p. 112-119, 30 jul. 2007. DOI 10.2337/dc07-s202. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/30/Supplement_2/S112.full.pdf. Acesso em: 17 set. 2021.
- BARKER, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, London, v. 261, n. 5, p. 412–417, 2007.
- BARKER, Mary *et al.* David James Purslove Barker. 29 de junho de 1938 - 27 de agosto de 2013. **Biogr. Mems fell. R. Soc.**, [S. l.], v. 67, p. 29-57, 7 ago. 2019.
- BARROS, M. *et al.* Low-protein diet does not alter reproductive, biochemical, and hematological parameters in pregnant Wistar rats. **Brazilian journal of medical and biological research**, Ribeirão Preto, SP, v. 51, n. 6, 2018.
- BAYS, Harold; LOIRO, Lourenço; ROSENSON, Robert. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. **Expert Rev Cardiovasc The**, [s. l.], p. 871-95, 4 nov. 2006. DOI 10.1586/14779072.4.6.871. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17173503/>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- BEERMANN, Mary Lou *et al.* Prdm1 (Blimp-1) and the Expression of Fast and Slow Myosin Heavy Chain Isoforms during Avian Myogenesis In Vitro. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 5, p. 1-10, 1 abr. 2010. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009951>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009951>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- BERENDS, Lindsey M. *et al.* Programming of central and peripheral insulin resistance by low birthweight and postnatal catch-up growth in male mice. **Diabetologia**, [S. l.], v. 61, p. 2225–2234, 24 jul. 2018.
- BOUSKILA, Michale *et al.* Insulin promotes glycogen synthesis in the absence of GSK3 phosphorylation in skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 294, n. 1, p. 28–35, 14 nov. 2007. DOI doi:10.1152/ajpendo.00481.2007.0193-1849/08 \$8.00 Copyright©2008 the American Physiological Society <http://www.ajpendo.org>E28. Disponível em:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00481.2007>. Acesso em: 8 dez. 2022.

BRANDT, NINA *et al.* Cafeteria diet-induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [S. l.], v. 299, n. 2, p. 215-224, 18 maio 2010. DOI 10.1152/ajpendo.00098.2010. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00098.2010?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 17 set. 2021.

BROOKS, G. A.; WHITE, T. P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, Bethesda-Md, v. 45, n. 6, p. 1009-15, Dec 1978.

BURDGE, G. C. and LILLYCROP, K. A. Nutrition, Epigenetics, and Developmental Plasticity: Implications for Understanding Human Disease. **Annu. Rev. Nutr.** v.30, p. 315-339. 2010.

CALKINS, Kara; DEVASKAR, Sherin U. Fetal Origins of Adult Disease. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, [s. l.], v. 41, ed. 6, p. 158–176, 2011. DOI 10.1016/j.cppeds.2011.01.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608552/>. Acesso em: 3 jul. 2022.

CÁRDENAS-CÁRDENAS, Luz M. *et al.* Leisure-time physical activity and cardiometabolic risk among children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 91, n. 2, p. 136-142, 5 jun. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.06.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755714001429?via%3Dihub>. Acesso em: 20 set. 2021.

CARROLL, N.V., LONGLEY R.W., ROE J.H. The determination of glycogen in liver and muscle by use of anthrone reagent. **J. Biol. Chem.**, p. 583-593, 1956.

CARVALHEIRA, José B.C. *et al.* Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Campinas, SP, v. 46, ed. 4, p. 419-425, 20 nov. 2002. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000400013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RpxWg3ZnBgR39nXW8zdQxHb/?lang=pt#>. Acesso em: 29 abr. 2022.

CASAS, François *et al.* Overexpression of the Mitochondrial T3 Receptor p43 Induces a Shift in Skeletal Muscle Fiber Types. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 3, p. 1-10, 25 jun. 2008. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002501>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002501>. Acesso em: 20 ago. 2022.

CASPERSEN CJ, POWELL KE, CHRISTENSEN GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health related research. **Public Health Rep.**, Thousand Oaks, CA, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.

CZECH, MICHAEL P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature medicine**, Worcester, Massachusetts, USA., v. 23, n. 7, p. 804-814, 2017.

DA NOBREGA, A. C. L. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 33, n. 2, p. 84–87, 2005.

DASINGER, John Henry; ALEXANDER, Barbara T. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases. **Clinical science**, London, England, v. 130, n. 5, p. 337-348, 2016.

DE VASCONCELOS, Diogo Antonio Alves *et al.* Myotube Protein Content Associates with Intracellular L-Glutamine Levels. **Cellular Physiology & Biochemistry International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, [s. l.], v. 53, p. 200-214, 2019.

DOBBING, J. The Influence of Early Nutrition on the Development and Myelination of the Brain. **Proceedings of the Royal Society of London: Biological Sciences**, London, v. 159, p. 503-509, 1964.

DUAN, Xiaowen *et al.* Trafficking regulator of GLUT4-1 (TRARG1) is a GSK3 substrate. **Biochemical Journal**, London, v. 479, n. 11, p. 1237–1256, 13 jun. 2022. DOI doi: 10.1042/BCJ20220153. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9284383/>. Acesso em: 17 set. 2023.

ESTRADA-GARCIA, TERESA *et al.* La importancia de llamarse insulina...en la diabetes tipo 2. **Avance y perspectiva**, [s. l.], v. 5, ed. 2, p. 1-5, 3 set. 2019. Disponível em: <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/la-importancia-de-llamarse-insulina-en-la-diabetes-tipo-2/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

FERNANDEZ-TWIIIN, *et al.* Downregulation of IRS-1 in adipose tissue of offspring of obese mice is programmed cell-autonomously through post-transcriptional mechanisms. **Molecular Metabolism**. v.3, p. 325-333. 2014.

FERNANDEZ-TWINN, D.S.; OZANNE, S.E. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 88, p. 234–243, 30 jun. 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.039>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938406002393?via%3Di> hub. Acesso em: 4 jul. 2022.

FERNANDEZ-TWINN, Denise S. *et al.* Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. **Scientific reports**, London, v. 14, n. 7, p. 44650, 14 mar. 2017.

FERRARI, FILIPE *et al.* Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação. **Arq Bras Cardiol**, Porto Alegre, RS, v. 113, n. 6, p. 1139-1148, 15 maio de 2019.

FERRO CAVALCANTE, T. C. *et al.* Effects of a westernized diet on the reflexes and physical maturation of male rat offspring during the perinatal period. **Lipids**, v. 48, n. 11, p. 1157-1168, Nov 2013.

FLEUR, SE la *et al.* A reciprocal interaction between food-motivated behavior and diet-induced obesity. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 31, p. 1286–1294, 27 fev. 2007.

FOLCH, J., LESS, M., STANLEY, S. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **J. Biological. Chemistry**, v. 226, n. 1, p. 497-509, 1957.

GASPARINI, Patrícia Vasconcelos Fontana *et al.* High-Fat and Combined High-Fat and Sucrose Diets Promote Cardiac Oxidative Stress Independent of Nox2 Redox Regulation and Obesity in Rats. **Cellular Physiology & Biochemistry**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 618-634, 27 out. 2021. DOI doi: 10.33594/000000441. Disponível em: <https://www.cellphysiolbiochem.com/Articles/000441/>. Acesso em: 8 jul. 2022.

GLAVIANO, Antonino *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. **Molecular Cancer**, [s. l.], 18 ago. 2023.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; BEEDLE, A. S. Early life events and their consequences for later disease: A life history and evolutionary perspective. **American Journal of Human Biology**, London, v. 19, n. 1, p. 1–19, 2007.

GOLZAR , Farhad Ahmadi-Kani; FATHI, Rozita; MAHJOUB, Soleiman. High-fat diet leads to adiposity and adipose tissue inflammation: the effect of whey protein supplementation and aerobic exercise training. **Fisiologia Aplicada, Nutrição e Metabolism**, [s. l.], 14 ago. 2018. DOI 10.1139/apnm-2018-0307. Disponível em: https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/apnm-2018-0307?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 20 jul. 2023.

GUEDES, JANESCA MANSUR *et al.* Muscular resistance, hypertrophy and strength training equally reduce adiposity, inflammation and insulin resistance in mice with diet-induced obesity. **Einstein**, Juiz de Fora, MG, v. 18, p. 1-9, 16 set. 2019. DOI 10.31744/einstein_journal/2020AO4784. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905165/pdf/2317-6385-eins-18-eAO4784.pdf>. Acesso em: 13 set. 2021.

HALES , C. N.; BARKER , D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, [s. l.], p. 595~601, 1992.

HALL, JOHN E. *et al.* Balanços Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais 887. *In*: GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. rev. Rio de Janeiro -RJ: Elsevier, 2011. cap. 71, p. 887-901.

HALL, JOHN E. *et al.* Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus. *In*:

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. rev. Rio de Janeiro -RJ: Elsevier, 2011. cap. 78, p. 987-999.

HANSON, MARK *et al.* Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: Theoretical considerations and epigenetic mechanisms. Elsevier: **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, [S. l.], n. 106, p. 272-280, 8 jan. 2011. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079610710001276?via%3Dihub>. Acesso em: 13 set. 2021.

HATAKEYAMA, Hiroyasu *et al.* Cooperative actions of Tbc1d1 and AS160/Tbc1d4 in GLUT4-trafficking activities. **Elsevier: journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 294, ed. 4, p. 1161-1172, 25 jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004614>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820388554>. Acesso em: 9 maio 2022.

HAUGEN, A. C. *et al.* Evolution of DOHaD: the impact of environmental health sciences. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, Cambridge, 4 dez. 2014. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/evolution-of-dohad-the-impact-of-environmental-health-sciences/6F6FF632169E4C8B9EC572C265191131>. Acesso em: 27 jun. 2023.

HAYASHI, Amanda A.; PROUD, Christopher G. The rapid activation of protein synthesis by growth hormone requires signaling through mTOR. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [s. l.], 1 jun. 2007. DOI <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00674.2006>. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00674.2006?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=American_Journal_of_Physiology_-_Endocrinology_and_Metabolism_TrendMD_0. Acesso em: 30 jun. 2022.

HEINDEL, Jerrold J. *et al.* Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. **Reproductive Toxicology**, [s. l.], v. 68, p. 34-48, march 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890623816304130?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2023.

HODAKOSKI, Cindy *et al.* Regulation of PTEN inhibition by the pleckstrin homology domain of P-REX2 during insulin signaling and glucose homeostasis. **PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 111, n. 1, p. 155 - 160, 23 dez. 2013. DOI <https://doi.org/10.1073/pnas.1213773111>. Disponível em: https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1213773111?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Acesso em: 29 abr. 2022.

JAKUBOWICZ, Daniela *et al.* Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, ed. 11, p. 1573–1579, 1 nov. 2017. DOI <https://doi.org/10.2337/dc16-2753>. Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/care/article/40/11/1573/36945/Influences-of-Breakfast-on-Clock-Gene-Expression?searchresult=1>. Acesso em: 30 set. 2022.

JESSEN, Niels *et al.* Exercise increases TBC1D1 phosphorylation in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 301, n. 1, p. 164-171, 1 jul. 2011. DOI <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00042.2011>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00042.2011>. Acesso em: 9 maio 2022.

KATTA, Anjaiah *et al.* Impaired overload-induced hypertrophy is associated with diminished mTOR signaling in insulin-resistant skeletal muscle of the obese Zucker rat. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, [s. l.], p. 1666–1675, 10 out. 2010. DOI <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00229.2010>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00229.2010>. Acesso em: 1 jul. 2022.

KERRY L., Mullen *et al.* Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. **ENDOCRINE PHYSIOLOGY AND METABOLISM**, [s. l.], v. 296, n. 2, 1 fev. 2009. DOI <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90774.2008>. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.90774.2008?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 8 jul. 2022.

KONOPKA, Adam R.; HARBER, Matthew P. Skeletal Muscle Hypertrophy after Aerobic Exercise Training. **Exerc Sport Sci Rev.**, [s. l.], p. 53–61, Apr 2014. DOI 10.1249/JES.0000000000000007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523889/>. Acesso em: 20 set. 2023.

LAKKA, T. A.; LAAKSONEN, D. E. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 32, n. 1, p. 76–88, 2007.

LEBRASSEUR, Nathan K.; WALSH, Kenneth; ARANY, Zoltan. Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 300, ed. 1, p. 3-10, 1 jan. 2011. DOI <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00512.2010>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00512.2010>. Acesso em: 22 ago. 2022.

LOPES DE SOUZA, S. *et al.* Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. **Eur J Neurosci**, v. 27, n. 6, p. 1400-1408, Mar 2008.

MARTIN-GRONERT, M.S. Altered hepatic insulin signalling in male offspring of obese mice. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**. Cambridge, v.1, n.3, p184-191. 2010. Obesity and overweight.

MARZZOCO, ANITA *et al.* Estratégias de Regulação do Metabolismo: Insulina. *In*: MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. **Bioquímica básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. Regulação do Metabolismo.

MANDA, Rodrigo Minoru; MAESTÁ, Nailza; BURINI, Roberto Carlos. Bases metabólicas do crescimento muscular Metabolic basis of muscle growth. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2010.

MASI, Laureane Nunes *et al.* Combination of a high-fat diet with sweetened condensed milk exacerbates inflammation and insulin resistance induced by each separately in mice. **Scientific Reports**, London, n. 7, p. 3937, 21 jul. 2017. DOI 10.1038/s41598-017-04308-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479812/>. Acesso em: 26 jul. 2023.

MATIAS, AMANDA MARTINS *et al.* Efeitos diferenciais de alto teor de açúcar, alto teor de banha ou uma combinação de ambos nos perfis nutricionais, hormonais e cardiovasculares metabólicos de roedores. **Nutrientes**, Basel, ano 1071, v. 10, p. 1-13, 11 ago. 2018. DOI 10.3390 / nu10081071. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116051/>. Acesso em: 13 set. 2021.

MÎNEA, Cristinel P. *et al.* AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. **Biochem. J.**, [s. l.], v. 391, p. 87–93, 2005. DOI doi:10.1042/BJ20050887. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/391/1/87/78733/AS160-the-Akt-substrate-regulating-GLUT4?redirectedFrom=fulltext>.

MØLLER, Cathrine Laustrop *et al.* α -MSH Stimulates Glucose Uptake in Mouse Muscle and Phosphorylates Rab-GTPase-Activating Protein TBC1D1 Independently of AMPK. **PLOS ONE**, San Francisco, 28 jul. 2016. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157027>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157027>. Acesso em: 8 ago. 2022.

MU, Xiaodong *et al.* Roles of the calcineurin and CaMK signaling pathways in fast-to-slow fiber type transformation of cultured adult mouse skeletal muscle fibers. **Physiological Genomics**, [s. l.], v. Vol. 30, ed. No. 3, 1 ago. 2007. DOI <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00286.2006>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00286.2006>. Acesso em: 15 ago. 2022.

O'HARA, Stephanie E.; GEMBUS, Kelly M.; NICHOLAS, Lisa M. Understanding the Long-Lasting Effects of Fetal Nutrient Restriction versus Exposure to an Obesogenic Diet on Islet-Cell Mass and Function. **Metabolites**, [s. l.], v. 11, ed. 8, 4 ago. 2021.

OLSEN, Jørn. David Barker (1938-2013)--a giant in reproductive epidemiology. **Acta Obstet Gynecol Scand**, [S. l.], v. 93, p. 1077-1080, 14 mar. 2014. DOI <https://doi.org/10.1111/aogs.12378>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.12378>. Acesso em: 3 jul. 2022.

PANTALEÃO, Lucas C *et al.* Maternal diet-induced obesity during pregnancy alters lipid supply to mouse E18.5 fetuses and changes the cardiac tissue lipidome in a sex-dependent manner. **ELife**, [S. l.], v. 11, p. 1-24, 13 jan. 2022.

PARIKKA, PIRJO ILANNE *et al.* Leisure-Time Physical Activity and the Metabolic Syndrome in the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 33, p. 1610–1617, 22 abr. 2010. DOI 10.2337 / dc09-2155. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890369/>. Acesso em: 14 set. 2021.

PAULI, José Rodrigo *et al.* New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 53, ed. 4, 22 jul. 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000400003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/g3T8mdXCqjFmbY9SH3gSxr/?lang=pt>. Acesso em: 30 set. 2022.

PEREIRA, Juliana Lopes *et al.* Weight gain and metabolic changes in mice submitted to high fat die. **Ciência&Saúde**, Porto Alegre, v. 11, p. 51-57, 2018. DOI <http://dx.doi.org/10.15448/1983-652X.2018.1.27672>. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/27672>. Acesso em: 1 jul. 2022.

PERNG, W. OKEN, E. DABELEA, D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. **Diabetologia**. Germany, v. 62, p.1779-1788. 2019.

PETERSEN, Max C. *et al.* Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiol Rev.**, Bethesda, MD, v. 98, ed. 4, p. 2133-2223, 2018. DOI [doi:10.1152/physrev.00063.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/#__ffn__sectitle. Acesso em: 30 abr. 2022.

PICHÉ, Marie-Eve *et al.* Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **American Heart Association**, [S. l.], v. 126, n. 11, p. 1477–1500, 21 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 21 set. 2021.

POUDYAL, Hemant *et al.* Chronic high-carbohydrate, high-fat feeding in rats induces reversible metabolic, cardiovascular, and liver changes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 302, p. 1472–1482, 20 mar. 2012.

PRADO, Wagner Luiz do *et al.* Obesity and Inflammatory Adipokines: Practical Implications for Exercise Prescription. **Rev Bras Med Esporte**, [s. l.], v. 15, n. 5, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/8Nydb6F3BjyRRsqDDMdm7pD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 1 jul. 2022.

SOUSA, Ricardo Augusto Leoni De *et al.* Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. **Neurol Sci**, [s. l.], 25 jan. 2021.

ROBERTS, CHRISTIAN K. *et al.* Metabolic Syndrome and Insulin Resistance:

Underlying Causes and Modification by Exercise Training. **Compr Physiol**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1–58, 12 ago. 2014. DOI 10.1002/cphy.c110062. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129661/pdf/nihms604042.pdf>. Acesso em: 13 set. 2021.

RODRIGUES, B.; *et al.* Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovasc Diabetol**, London, v. 6, p. 38, Dec 13 2007.

SALTIEL, Alan R. Insulin signaling in health and disease. **JCI journal of clinical investigation**, San Diego, California, USA, v. 131, ed. 1, p. 1-12, 2021. DOI <https://doi.org/10.1172/JCI142241>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773347/pdf/jci-131-142241.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2022.

SAMUELSSON, A. *et al.* Diet-Induced Obesity in Female Mice Leads to Offspring Hyperphagia, Adiposity, Hypertension, and Insulin Resistance A Novel Murine Model of Developmental Programming. **Hypertension**. v.51, p.383-392. 2008.

SANTOS, Franco Andrius Ache dos *et al.* Level of leisure-time physical activity and its association with the prevalence of metabolic syndrome in adults: a population-based study. **Rev. bras. epidemiol**, [S. l.], p. 1-13, 6 jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/1980-549720200070>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/QkjkXDV9zmnLr9j5GFcX4FC/?lang=en>. Acesso em: 20 set. 2021.

SHARMA, Medha; DEY, Chinmoy Sankar. AKT ISOFORMS-AS160-GLUT4: The defining axis of insulin resistance. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Kusuma School of Biological Sciences - India, p. 1 - 14, 30 abr. 2021. DOI doi: 10.1007/s11154-021-09652-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928491/>. Acesso em: 25 abr. 2022.

SIGAL, Ronald J. *et al.* Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. **DIABETES CARE**, [s. l.], v. 27, ed. 10, 1 out. 2004. DOI <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2518>. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/27/10/2518/23242/Physical-Activity-Exercise-and-Type-2-Diabetes>. Acesso em: 27 ago. 2022.

SILVA, GIZELE SANTIAGO DE MOURA. **Efeitos do treinamento físico moderado sobre o balanço oxidativo hepático de ratos jovens submetidos a dieta obesogênica durante períodos críticos do desenvolvimento**. 2021. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

SMALL, Lewin *et al.* Modelling insulin resistance 1 in rodents by alterations in diet. What have “high 2 fat” and high calorie diets revealed. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 314, ed. 3, p. 251-265, 17 nov. 2017. DOI doi: 10.1152/ajpendo.00337.2017. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00337.2017?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 8 jul. 2022.

SPAULDING, Hannah R.; YAN, Zhen. AMPK and the Adaptation to Exercise. **Annu Rev Physiol.**, [s. l.], p. 209–227, Feb 2022. DOI 10.1146/annurev-physiol-060721-095517. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8919726/>. Acesso em: 17 set. 2023.

TAKAHARA, Terunao *et al.* Amino acid-dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 27, n. 87, 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00679-2>. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-020-00679-2#citeas>. Acesso em: 30 jun. 2022.

TEIXEIRA-COELHO, Francisco *et al.* Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions on the physical performance of rats. **PLOS ONE**, San Francisco, 25 ago. 2017. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183763>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183763>. Acesso em: 29 ago. 2022.

VASCONCELOS, DAA *et al.* Oral L-glutamine pretreatment attenuates skeletal muscle atrophy induced by 24-h fasting mice. **J. Nutr. Biochem.** v. 70, p. 202-2014, 2019.

WEST-EBERHARD, M. J. Phenotypic plasticity and the origin of diversity. **Annual Review of Ecology and Systematics**, v. 20, p. 249-278, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. What are obesity and overweight. *In*: WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Genebra: WHO, 9 set. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 19 set. 2023.

XIE, YOUNG *et al.* PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review). **Molecular Medicine Reports**, Athens, Greece, v. 19, ed. 2, p. 783–791, fevereiro 2019. DOI doi: 10.3892/mmr.2018.9713. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323245/>. Acesso em: 30 abr. 2022.

YAMADA, L.; CHONG, S. Epigenetic studies in Developmental Origins of Health and Disease: pitfalls and key considerations for study design and interpretation. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, Cambridge, v. 8, n. 1, p. 30-43, 9 set. 2016.

ZIERATH, J.R. *et al.* Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. **Diabetologia**, [s. l.], ed. 43, p. 821-835, 2000.

GLOSSÁRIO

Atividade física: Qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos, que resulta em gasto energético maior que os níveis de repouso. (CASPERSEN *et al.*, 1985)

Exercício físico: É uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva que tem por objetivo a melhora e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (CASPERSEN *et al.*, 1985).

Treinamento físico: É um conjunto de procedimentos de indução de sobrecarga que perturba a homeostase corporal e produzir fadiga aguda, objetivando a melhora do desempenho físico, se as sessões de treinamento forem realizadas sistematicamente com períodos de recuperação adequados (TEIXEIRA-COELHO *et al.*, 2017).

ANEXO A – PARECER DO CEP



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife – PE – Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Ofício nº 39/22

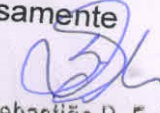
Recife, 06 de junho de 2022

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof. Diogo Antônio Alves de Vasconcelos**
Departamento de Nutrição
Processo nº 0069/2021

Certificamos que a proposta intitulada “Os efeitos do exercício físico aeróbico sobre a expressão de proteínas da via de sinalização de insulina no músculo esquelético de ratos adultos submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação”, Registrado com o nº 0069/2021 sob a responsabilidade de **Prof. I Diogo Antônio Alves de Vasconcelos** o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 27/04/2022

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/06/2022 A 01/02/2023
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus albinus</i> (linhagem wistar heterogêneos)
Nº de animais	76 Animais
Peso/Idade	Macho 400g / 0 a 90 dias Fêmea 200 -250g /90 a 120 dias
Sexo	(68) Macho (08) Fêmea
Origem: Biotério de Criação	Biotério de criação do Departamento de Nutrição, CCS, UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério de Experimentação Animal, CCS, UFPE

Atenciosamente


Prof. Sebastião R. F. Silva
-Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345691

