

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/08/2023.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

VINÍCIUS SOARES BARCO

**RELAÇÃO ENTRE OS HORMÔNIOS ENDÓCRINO-
PANCREÁTICOS E LEPTINA NAS CÉLULAS DAS
ILHOTAS PANCREÁTICAS DE RATAS ADULTAS
SUBMETIDAS À DIETA HIPERLIPÍDICA ADVINDAS DE
MÃES DIABÉTICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” - Campus de
Botucatu - para obtenção do título de Mestre
em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno Meirelles dos Santos

Coorientadora: Profa. Dra. Franciane Quintanilha Gallego

Coorientadora: Profa. Dra. Yuri Karen Sinzato

Coorientadora: Profa. Dra. Isabela Lovizutto Iessi

**Botucatu
2022**

VINÍCIUS SOARES BARCO

**RELAÇÃO ENTRE OS HORMÔNIOS ENDÓCRINO-
PANCREÁTICOS E LEPTINA NAS CÉLULAS DAS
ILHOTAS PANCREÁTICAS DE RATAS ADULTAS
SUBMETIDAS À DIETA HIPERLIPÍDICA
ADVINDAS DE MÃES DIABÉTICAS**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” - Campus de Botucatu - para
obtenção do título de Mestre em
Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Débora C. Damasceno Meirelles dos Santos

Coorientadora: Profa. Dra. Franciane Quintanilha Gallego

Coorientadora: Profa. Dra. Yuri Karen Sinzato

Coorientadora: Profa. Dra. Isabela Lovizutto Iessi

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Barco, Vinícius Soares.

Relação entre os hormônios endócrino-pancreáticos e leptina nas células das ilhotas pancreáticas de ratas adultas submetidas à dieta hiperlipídica advindas de mães diabéticas / Vinícius Soares Barco. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Débora Cristina Damasceno Meirelles dos Santos
Coorientador: Franciane Quintanilha Gallego
Coorientador: Isabela Lovizutto Iessi
Capes: 20603002

1. Dieta hiperlipídica. 2. Diabetes. 3. Pâncreas. 4. Roedores como animal de laboratório.

Palavras-chave: Descendentes; Diabete; Dieta hiperlipídica; Pâncreas; Roedores.

*Dedico este trabalho a minha família
por todo amor, carinho e apoio.*

Dedicatória

Aos meus pais, **Alexandra Oliveira Soares Barco e Gilberto Barco**, por me apoiarem em toda minha trajetória dentro e fora da Pós-Graduação. Sem vocês, não estaria onde estou! Agradeço por todo amor e carinho que nunca me faltaram.

Aos meus irmãos, **Maria Fernanda Soares Barco e Victor Hugo Soares Barco**, pelo companheirismo de toda a vida. Obrigado pela força que só vocês conseguem me proporcionar.

À minha **família**, que me apoiou em todos esses anos dentro da Universidade. Agradeço aos meus avós, tios (as) e primos (as) por sempre estarem ao meu lado.

Agradecimentos

Aos membros do Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO), em especial a minha orientadora **Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno**, pela enorme contribuição em meu crescimento pessoal e profissional nestes cinco anos de laboratório.

Às minhas coorientadoras, **Profa. Dra. Franciane Quintanilha Gallego**, **Profa. Dra. Yuri Karen Sinzato** e **Profa. Dra. Isabela Lovizutto Iessi**, pelos ensinamentos sobre a técnica de imunoistoquímica e pelas discussões do presente trabalho envolvendo o pâncreas endócrino, diabetes e dieta hiperlipídica.

Aos alunos do LAPGO, **Verônyca G. Paula**, **Larissa L. da Cruz**, **Eduardo Klöppel**, **Carolina Gamito Capaes** e **Maysa Rocha de Souza**, pelos trabalhos que realizamos juntos, companheirismo e pelo clima agradável dentro do laboratório.

Aos moradores da **República RadioTreparia (RT)**, por estar presente em minha rotina, mesmo após a Graduação.

Às moradoras da **República Renegadas**, em especial à **Livia L. Bakanovas**, por me acompanhar nesta reta final do Mestrado.

Ao professor **Dr. Gustavo Tadeu Volpato (Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT)**, pela ajuda e contribuição nas discussões durante esses anos.

Aos membros de minha banca do Exame Geral de Qualificação, **Profa. Dra. Rafaianne Q. Moraes-Souza (UFMT)** e **Prof. Dr. Wellerson Scarano (IBB/Unesp)**, pelas sugestões que contribuíram para melhoria do texto para apresentação da Dissertação de Mestrado.

Aos membros titulares que irão compor a banca de minha Dissertação de Mestrado, **Profa. Dra. Camila R. C. Corrêa (FMB/Unesp)** e **Profa. Dra. Rafaianne Q. Moraes-Souza (UFMT)**, pelas futuras contribuições na referida dissertação.

À Coordenação da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) e aos assistentes técnicos acadêmicos (ASA), em especial ao **Sr. Danilo Chaguri**, pela manutenção dos biotérios e organização de nosso laboratório, e ao **Jurandir Antônio** pelos cuidados com os animais, limpeza e manutenção dos biotérios.

Aos **funcionários da Biblioteca da Unesp de Botucatu** pela atenção durante o período do Mestrado e pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos **servidores, docentes e alunos da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP)**, em especial do Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, representados pela Sra. **Janete Aparecida Herculano Nunes Silva**, Sra. **Solange Sako Cagliari** e **Diego Cezario B. de Oliveira**, por permitirem que este trabalho fosse realizado.

Aos servidores do **Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP)** da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP) e ao **Prof. Dr. José Eduardo Corrente**, pelos ensinamentos e análises em Bioestatística.

Aos **docentes do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB/UNESP)**, que me proporcionaram uma educação de qualidade e uma formação profissional de excelência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (**CAPES**), pela concessão da bolsa de Mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), pelo auxílio financeiro concedido ao projeto “guarda-chuva” (Auxílio Regular - Processo Número: 2016/25207-5), sob responsabilidade da Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno.

Por fim, aos **animais**, que por meio de suas vidas possibilitaram a realização deste estudo.

E a **todos** que, de forma direta ou indireta, contribuíram para o desenvolvimento e realização deste estudo.

Apresentação Pessoal

Vinícius Soares Barco

Graduado no curso de Ciências Biomédicas pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) (2017 – 2020). Participante da Comissão de Apoio do 20º Encontro Nacional de Biomedicina (ENBM). Participante da Comissão Organizadora do 21º, 22º e 23º Encontro Nacional de Biomedicina (ENBM). Ex-*trainee*, Ex-assessor e Ex-diretor da Empresa Júnior do Instituto de Biociências (IBB JR.) nas gestões 2016-2019. Vencedor do Projeto HUB - Desafio Empreenda Botucatu de 2017. Realizou atividades de Iniciação Científica (IC) no Laboratório de Pesquisa Experimental em Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO), lotado na Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP no período de 2018 a 29/02/2020, com bolsa de IC financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo Número: 2018/14260-8, vigência do projeto de 01/03/2019 a 29/02/2020), sob a orientação da Profa. Dra. Débora C. Damasceno. O projeto de IC intitulado *“Biodistribuição de nanopartículas magnéticas em ratas prenhes e em seus recém-nascidos”* foi desenvolvido em parceria com docentes do IBB/Unesp. Desenvolve pesquisas com modelos animais para avaliar as repercussões do diabetes materno em sucessivas gerações de ratas, especialmente com estudos voltados para o pâncreas. Em março de 2020, ingressou no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da FMB/Unesp para desenvolver o projeto intitulado *“Relação entre os hormônios endócrino-pancreáticos e leptina nas células das ilhotas pancreáticas de ratas adultas submetidas à dieta hiperlipídica advindas de mães diabéticas”*. Candidato aprovado para cursar a Pós-graduação em Tocoginecologia (FMB/Unesp) a partir de março de 2022, sob a orientação da Profa. Débora C. Damasceno. É membro do Grupo de Pesquisa do CNPq “Estresse oxidativo e Anomalias congênitas” liderado pela Profa. Débora C. Damasceno.

DIABETE MATERNO E EXPOSIÇÃO À DIETA HIPERLIPÍDICA APÓS O DESMAME: EFEITO NA RELAÇÃO DOS HORMÔNIOS ENDÓCRINO-PANCREÁTICOS, RECEPTOR DE LEPTINA, MORTE E PROLIFERAÇÃO CELULAR NA VIDA ADULTA DE RATAS



Drug and Chemical Toxicology

Publishes research on toxicology, risk assessment, implications of exposure to toxic agents, safety evaluations and practical relevance of toxicological data.



Citation metrics

- **3.356 (2020) Impact Factor**

Este manuscrito será submetido à revista DRUG AND CHEMICAL TOXICOLOGY após apreciação dos membros da banca da defesa de Dissertação de Mestrado.

Resumo

RESUMO

O ambiente intrauterino e a influência de fatores após o nascimento podem influenciar o desenvolvimento embrionário e a vida adulta dos descendentes, aumentando o risco para o aparecimento de doenças. O objetivo foi avaliar a relação entre as células endócrino-pancreáticas e receptor de leptina das ilhotas do pâncreas de descendentes adultas submetidas à dieta hiperlipídica advindas de ratas diabéticas. Foram utilizadas ratas Sprague Dawley, filhas de diabéticas, e expostas à dieta hiperlipídica (DHL) desde o desmame até a vida adulta (120 dias). Foram constituídos quatro grupos experimentais (n=5 animais/grupo): 1) descendentes de mães não-diabéticas (controle) expostas à dieta padrão (FContDP), 2) descendentes de mães não-diabéticas que foram expostas à dieta hiperlipídica (FContDHL), 3) descendentes de mães diabéticas e que foram expostas à dieta padrão (FModDP), 4) descendentes de mães diabéticas que foram expostas à dieta hiperlipídica (FModDHL). Na vida adulta, todas as ratas foram submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e, aos 120 dias de vida, as ratas foram anestesiadas e eutanasiadas para coleta do pâncreas para análise imunoistoquímica para os hormônios endócrino-pancreáticos, caspase-3 clivada, Ki-67 e receptor de leptina. Não houve diferença na área das ilhotas pancreáticas entre os quatro grupos experimentais. Os grupos FContDHL e FModDP apresentaram um aumento na porcentagem de células imunomarcadas para insulina e uma diminuição na porcentagem e intensidade de marcação para somatostatina. Já o grupo FModDHL apresentou um aumento na porcentagem de células imunomarcadas para insulina e um aumento na porcentagem de células e intensidade de marcação para glucagon. Os três grupos experimentais que sofreram os insultos apresentaram aumento na imunomarcação para Ki-67. As ratas FContDHL apresentaram aumento da porcentagem de células imunomarcadas para caspase-3 clivada, enquanto o grupo FMod DP teve redução destas. Já, os grupos FModDP e FModDHL mostraram menor imunomarcação para o receptor de leptina no pâncreas endócrino. Houve aumento progressivo da glicemia nos grupos FContDHL, FModDP e FModDHL em relação ao grupo controle. Portanto, a associação entre diabetes materno e/ou administração de dieta hiperlipídica promove alterações na relação entre a tríade hormonal pancreática e receptores de leptina no pâncreas endócrino de descendentes na vida adulta. Por sua vez, estas alterações nas ilhotas pancreáticas não são capazes de causar a diminuição na glicemia da prole, contribuindo para o desenvolvimento de intolerância à glicose na vida adulta, mostrando a necessidade de um controle glicêmico antes da prenhez e o oferecimento de uma dieta balanceada para os descendentes.

Palavras-chave: diabetes, dieta hiperlipídica, pâncreas, roedores, descendentes.

Sumário

Conclusão

6 - CONCLUSÃO

Portanto, a associação entre diabetes materno e/ou administração de dieta hiperlipídica promove alterações na relação entre a tríade hormonal pancreática e receptores de leptina no pâncreas endócrino de descendentes na vida adulta. Por sua vez, estas alterações nas ilhotas pancreáticas não são capazes de causar a diminuição na glicemia da prole, contribuindo para o desenvolvimento de intolerância à glicose na vida adulta, mostrando a necessidade de um controle glicêmico antes da prenhez e o oferecimento de uma dieta balanceada para os descendentes.

Referências Bibliográficas

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulwahab DA, El-Missiry MA, Shabana S, Othman AI, Amer ME. Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rats. *Heliyon*. 2021;7(3):e06474. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06474.
- Agarwal P, Brar N, Morriseau TS, Kereliuk SM, Fonseca MA, Cole LK, Jha A, Xiang B, Hunt KL, Seshadri N, Hatch GM, Doucette CA, Dolinsky VW. Gestational Diabetes Adversely Affects Pancreatic Islet Architecture and Function in the Male Rat Offspring. *Endocrinology*. 2019;160(8):1907-1925. doi: 10.1210/en.2019-00232.
- Ahrén J, Ahrén B, Wierup N. Increased β -cell volume in mice fed a high-fat diet: a dynamic study over 12 months. *Islets*. 2010;2(6):353-356. doi: 10.4161/isl.2.6.13619.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S152-S33.
- Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):973-993. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00852.x.
- Aref AB, Ahmed OM, Ali LA, Semmler M. Maternal rat diabetes mellitus deleteriously affects insulin sensitivity and Beta-cell function in the offspring. *J Diabetes Res*. 2013;2013:429154. doi: 10.1155/2013/429154.
- Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018;23(2):149-157. doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.
- Barber GN. Host defense, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2001;8(2):113-126. doi: 10.1038/sj.cdd.4400823.
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
- Bernard A, Chevrier S, Beltjens F, Dosset M, Viltard E, Lagrange A, Derangère V, Oudot A, Ghiringhelli F, Collin B, Apetoh L, Feron O, Chen S, Arnould L, Végran F, Boidot R. Cleaved Caspase-3 Transcriptionally Regulates Angiogenesis-Promoting Chemotherapy Resistance. *Cancer Res*. 2019;79(23):5958-5970. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0840.
- Bonner-Weir S, Aguayo-Mazzucato C, Weir GC. Dynamic development of the pancreas from birth to adulthood. *Ups J Med Sci*. 2016;121(2):155-158. doi: 10.3109/03009734.2016.1154906.
- Bueno A, Sinzato YK, Volpato GT, Gallego FQ, Perecin F, Rodrigues T, Damasceno DC. Severity of prepregnancy diabetes on the fetal malformations and viability

- associated with early embryos in rats†. *Biol Reprod.* 2020;103(5):938-950. doi: 10.1093/biolre/ioaa151.
- Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):687-694. doi: 10.1080/14767058.2017.1387893.
- Cerf ME, Williams K, Chapman CS, Louw J. Compromised beta-cell development and beta-cell dysfunction in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet during gestation. *Pancreas.* 2007;34(3):347-353. doi: 10.1097/MPA.0b013e31802ee9ae.
- Cerf ME. High Fat Programming and Cardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(5):86. doi: 10.3390/medicina54050086.
- Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):363-371. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.008.
- Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, Speck M, Webber T, Chua SC, Kieffer TJ. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2006;4(4):291-302. doi: 10.1016/j.cmet.2006.09.005.
- Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):237.e1-237.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.025.
- Després JP, Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;14;444(7121):881-887. doi: 10.1038/nature05488.
- Diabetes. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 15 de abr. 2021.
- Dolenšek J, Rupnik MS, Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets.* 2015;7(1):e1024405. doi: 10.1080/19382014.2015.1024405.
- Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2007;28(3):253-283. doi: 10.1210/er.2006-0026.
- Ferron A, Francisqueti FV, Minatel IO, Silva C, Bazan S, Kitawara K, Garcia JL, Corrêa CR, Moreto F, Ferreira A. Association between cardiac remodeling and metabolic alteration in an experimental model of obesity induced by western diet. *Nutrients.* 2018;10(11):1675. doi:10.3390/nu10111675.
- Flister KFT, Pinto BAS, França LM, Coêlho CFF, Dos Santos PC, Vale CC, Kajihara D, Debbas V, Laurindo FRM, Paes AMA. Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and

- potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice. *J Nutr Biochem*. 2018;62:155-166. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.007.
- Francisqueti FV, Minatel IO, Ferron AJT, Bazan SGZ, Silva VDS, Garcia JL, de Campos DHS, Ferreira AL, Moreto F, Cicogna AC, Corrêa CR. Effect of Gamma-Oryzanol as Therapeutic Agent to Prevent Cardiorenal Metabolic Syndrome in Animals Submitted to High Sugar-Fat Diet. *Nutrients*. 2017;9(12):1299. doi: 10.3390/nu9121299.
- Gallego FQ, Miranda CA, Sinzato YK, Iessi IL, Dallaqua B, Pando RH, Rocha NS, Volpato GT, Damasceno DC. Temporal analysis of distribution pattern of islet cells and antioxidant enzymes for diabetes onset in postnatal critical development window in rats. *Life Sci*. 2019;226:57-67. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.061
- Gallego FQ, Sinzato YK, Miranda CA, Iessi IL, Dallaqua B, Volpato GT, Scarano WR, SanMartín S, Damasceno DC. Pancreatic islet response to diabetes during pregnancy in rats. *Life Sci*. 2018;214:1-10. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.046.
- Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, Tomassoni F, Pagotto U, Pasquali R, Walker BR. Genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2295-2302. doi: 10.1210/jc.2005-2222.
- Gao R, Yang T, Zhang Q. δ -Cells: The Neighborhood Watch in the Islet Community. *Biology (Basel)*. 2021;10(2):74. doi: 10.3390/biology10020074.
- Gawlińska K, Gawliński D, Filip M, Przegaliński E. Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutr Rev*. 2021;79(6):709-725. doi: 10.1093/nutrit/nuaa020.
- Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):208-215. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302006000200007.
- Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(1):6-18. doi: 10.1017/S2040174409990171.
- Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):419-425. doi: 10.1016/j.siny.2004.03.001.
- Gniuli D, Dalla Libera L, Caristo ME, Calvani R, Castagneto M, Mingrone G. High saturated-fat diet induces apoptosis in rat enterocytes and blunts GIP and insulin-secretive response to oral glucose load. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):871-874. doi: 10.1038/ijo.2008.9.

- Graefe C, Eichhorn L, Wurst P, Kleiner J, Heine A, Panetas I, Abdulla Z, Hoeft A, Frede S, Kurts C, Endl E, Weisheit CK. Optimized Ki-67 staining in murine cells: a tool to determine cell proliferation. *Mol Biol Rep.* 2019;46(4):4631-4643. doi: 10.1007/s11033-019-04851-2.
- Gupta D, Jetton TL, LaRock K, Monga N, Satish B, Lausier J, Peshavaria M, Leahy JL. Temporal characterization of β cell-adaptive and -maladaptive mechanisms during chronic high-fat feeding in C57BL/6NTac mice. *J Biol Chem.* 2017;292(30):12449-12459. doi: 10.1074/jbc.M117.781047.
- Haber EP, Curi R, Carvalho CR, Carpinelli AR. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2001; 45:219–227. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302001000300003>.
- Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014;94(4):1027-1076. doi: 10.1152/physrev.00029.2013.
- Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):414-423. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.009.
- Iessi IL, Sinzato YK, Gallego FQ, Nielsen JH, Damasceno DC. Effect of Diabetes on Circulating Pancreatic Hormones in Pregnant Rats and Their Offspring. *Horm Metab Res.* 2016;48(10):682-686. doi: 10.1055/s-0042-114039.
- Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO, Allison DB. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(11):1585-1594. doi: 10.1038/sj.ijo.0803326.
- Kellard JA, Rorsman NJG, Hill TG, Armour SL, van de Bunt M, Rorsman P, Knudsen JG, Briant LJB. Reduced somatostatin signalling leads to hypersecretion of glucagon in mice fed a high-fat diet. *Mol Metab.* 2020;40:101021. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101021.
- Kiss AC, Lima PH, Sinzato YK, Takaku M, Takeno MA, Rudge MV, Damasceno DC. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):21. doi: 10.1186/1758-5996-1-21.
- Kurita Y, Ohki T, Soejima E, Yuan X, Kakino S, Wada N, Hashinaga T, Nakayama H, Tani J, Tajiri Y, Hiromatsu Y, Yamada K, Nomura M. A High-Fat/High-Sucrose Diet Induces WNT4 Expression in Mouse Pancreatic β -cells. *Kurume Med J.* 2019;65(2):55-62. doi: 10.2739/kurumemedj.MS652008.

- Lalanza JF, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;122:92-119. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.003.
- Li H, Park HM, Ji HS, Han J, Kim SK, Park HY, Jeong TS. Phenolic-enriched blueberry-leaf extract attenuates glucose homeostasis, pancreatic β -cell function, and insulin sensitivity in high-fat diet-induced diabetic mice. *Nutr Res.* 2020;73:83-96. doi: 10.1016/j.nutres.2019.09.005.
- López-Soldado I, Herrera E. Different diabetogenic response to moderate doses of streptozotocin in pregnant rats, and its long-term consequences in the offspring. *Exp Diabetes Res.* 2003;4(2):107-118. doi: 10.1155/EDR.2003.107.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(11):1407-1433. doi: 10.1038/sj.ijo.0802142.
- Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Padilla-Camberos E, Esquivel-Solis H, Díaz-Martínez NE. Development of the endocrine pancreas and novel strategies for β -cell mass restoration and diabetes therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(9):765-776. doi: 10.1590/1414-431X20154363.
- Marroquí L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, Nadal A, Quesada I. Role of leptin in the pancreatic β -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2012;49(1):R9-17. doi: 10.1530/JME-12-0025.
- Moraes-Souza RQ, Vesentini G, Paula VG, Sinzato YK, Soares TS, Gelaleti RB, Volpato GT, Damasceno DC. Oxidative Stress Profile of Mothers and Their Offspring after Maternal Consumption of High-Fat Diet in Rodents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021;1-18. doi: 10.1155/2021/9073859.
- Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, Li H, Elmquist JK, Kennedy RT, Kulkarni RN. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest.* 2007;117(10):2860-2868. doi: 10.1172/JCI30910.
- Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24(1):1-10. doi: 10.1016/s0091-3022(02)00105-x.
- Ogane N, Yasuda M, Kato H, Kato T, Yano M, Kameda Y, Kamoshida S. Cleaved caspase-3 expression is a potential prognostic factor for endometrial cancer with positive peritoneal cytology. *Cytopathology.* 2018;29(3):254-261. doi: 10.1111/cyt.12550.

- Paula VG, Sinzato YK, Moraes-Souza RQ, Soares TS, Souza FQG, Karki B, Andrade Paes AM, Corrente JE, Damasceno DC, Volpato GT. Metabolic changes in female rats exposed to intrauterine Hyperglycemia and post-weaning consumption of high-fat diet. *Biol Reprod.* 2021b: ioab195. doi: 10.1093/biolre/ioab195.
- Paula VG, Vesentini G, Sinzato YK, Moraes-Souza RQ, Volpato GT, Damasceno DC. Intergenerational high-fat diet impairs ovarian follicular development in rodents: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021a: nuab049. doi: 10.1093/nutrit/nuab049.
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021;42(1):1-28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
- Poon RY. Cell Cycle Control: A System of Interlinking Oscillators. *Methods Mol Biol.* 2016;1342:3-19. doi: 10.1007/978-1-4939-2957-3_1.
- Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol.* 2008;199(1):5-19. doi: 10.1677/JOE-08-0290.
- Rabadán-Diehl C, Nathanielsz P. From Mice to Men: research models of developmental programming. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(1):3-9. doi: 10.1017/S2040174412000487.
- Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:107-130. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153245.
- Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med.* 2016;48(3):e219. doi: 10.1038/emm.2016.6.
- Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, Alnemri D, Cingolani G, Alnemri ES. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun.* 2017;8:14128. doi: 10.1038/ncomms14128.
- Rorsman P, Huising MO. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):404-414. doi: 10.1038/s41574-018-0020-6.
- Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T83-96. doi: 10.1530/JOE-14-0358.
- Roza NA, Possignolo LF, Palanch AC, Gontijo JA. Effect of long-term high-fat diet intake on peripheral insulin sensibility, blood pressure, and renal function in female rats. *Food Nutr Res.* 2016;60:28536. doi: 10.3402/fnr.v60.28536.

- Saullo CM, Sinzato YK, Paula VG, Gallego FQ, Corrente JE, Iessi IL, Volpato GT, Damasceno DC. Exposure to maternal hyperglycemia and high-fat diet consumption after weaning in rats: repercussions on periovarian adipose tissue. *J Dev Orig Health Dis.* 2021;1-8. doi: 10.1017/S2040174421000672.
- Sinzato YK, Klöppel E, Miranda CA, Paula VG, Alves LF, Nascimento LL, Campos AP, Karki B, Hampl V, Volpato GT, Damasceno DC. Comparison of streptozotocin-induced diabetes at different moments of the life of female rats for translational studies. *Lab Anim.* 2021;55(4):329-340. doi: 10.1177/00236772211001895.
- Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD, Patel MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E792-799. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2006
- Suzuki K. The developing world of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(3):266-269. doi: 10.1017/S2040174417000691.
- Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care.* 1994;17(2):152-154. doi: 10.2337/diacare.17.2.152.
- Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(3):231-241. doi: 10.1038/nrm2312.
- Tozour J, Hughes F, Carrier A, Vieau D, Delahaye F. Prenatal Hyperglycemia Exposure and Cellular Stress, a Sugar-Coated View of Early Programming of Metabolic Diseases. *Biomolecules.* 2020;10(10):1359. doi: 10.3390/biom10101359.
- Wei D, Li J, Shen M, Jia W, Chen N, Chen T, Su D, Tian H, Zheng S, Dai Y, Zhao A. Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic beta-cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death. *Diabetes.* 2010;59(2):471-478. doi: 10.2337/db09-0284.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
- Yuan L, Li X, Li J, Li HL, Cheng SS. Effects of renin-angiotensin system blockade on the islet morphology and function in rats with long-term high-fat diet. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):479-488. doi: 10.1007/s00592-010-0210-8.