
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA

IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO FETAL/NEONATAL E DO EXERCÍCIO DURANTE A RECUPERAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE LIPÍDIOS TECIDUAIS E HOMEOSTASE GLICÊMICA DE RATOS

ANDRÉ KATAYAMA YAMADA

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências do
Campus de Rio Claro,
Universidade Estadual Paulista,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências da Motricidade
(Biodinâmica da Motricidade
Humana).

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA

IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO FETAL/NEONATAL E DO EXERCÍCIO DURANTE A RECUPERAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE LIPÍDIOS TECIDUAIS E HOMEOSTASE GLICÊMICA DE RATOS

ANDRÉ KATAYAMA YAMADA

**Banca: Orientadora: Profa. Dra. Maria Alice Rostom de Mello
Profa. Dra. Fúlvia Barros de Manchado Gobatto
Profa. Dra. Eliete Luciano
Profa.Dra. Camila Aparecida Machado de Oliveira
Profa. Dra. Angelina Zanesco**

Dedicatória

A meus pais pela educação que me ofereceram e o apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Vocês são verdadeiros pais que souberam transmitir imenso amor e carinho, sou eternamente grato!

Ao meu único irmão pelo companheirismo e momentos divertidos nas horas que me senti solidão. Admiro muito sua inteligência e jeito reservado de ser! Obrigado mano!

Minha namorada pela paciência, compreensão, amor e carinho nos momentos alegres e difíceis da minha vida. Te amo muito!

Amo vocês eternamente, vocês são a minha razão de viver!

AGRADECIMENTOS

Deus, por iluminar meu caminho quando achei que essa jornada seria impossível. Obrigado por me dar forças para seguir em frente. Você realmente é uma força maior que está presente em nossas vidas, e tenho certeza que sem você o desfecho dessa “história” seria outra.

Meu pai por sua garra e conquistas mesmo com a difícil história de vida que teve. Acho que as discussões sobre ciência foram fundamentais e relevantes para eu crescer! Obrigado pelo apoio financeiro e afetivo nas horas que precisei, enfim se ciência corre nas minhas veias é por sua causa! Tenho muito orgulho de você! Te amo!

Acho que seria difícil descrever até mesmo em palavras, mãe! Quando achei que ia largar tudo você me ofereceu amor, carinho e apoio. Quantas vezes você veio para me acolher aqui em São Paulo. Desde minha infância até os dias de hoje, sou o que sou graças a você. Amo vc!

Talvez eu possa hoje acreditar que exista destino e amor à primeira vista. Vanessa, você é minha alma gêmea que faz parte do meu coração. Encontrei a pessoa certa para mim e quero ter ainda muitos sonhos ao seu lado. Hoje são 4 anos de muito amor e compreensão. Obrigado por aturar meus exageros e algumas prioridades que tive que estabelecer. Você é a maior estrela no meu céu!

Meu irmão, obrigado pela companhia nas corridas na área de lazer e pelas conversas engraçadas. Admiro muito seu caráter e desejo-lhe muito sucesso e felicidade na vida! Amo você!

A meus sogros Bete e Edson, por me acolher em sua casa para eu poder ficar mais tempo ao lado da minha amada. Obrigado também pelas caronas, almoços e jantares.

Minha família Yamada e Katayama por acolher-nos tão bem nos encontros das festas de finais de ano. Agradeço especialmente a minhas tias Midori e Bete pela ajuda em procurar um local para eu morar.

À minha orientadora Professora Doutora Maria Alice Rostom de Mello, uma profissional competente e de grande caráter. Obrigado por compreender minhas falhas e dificuldades. Lembro-me que foi você que me levantou em um momento muito difícil falando que era para eu não desistir. Agradeço por tudo que fez por mim e por ter aceitado em me orientar.

Ao trio de “meninas” Lucieli Teresa Cambri, Ana Carolina Guezzi e Carla Ribeiro. Essa dissertação também é de vocês. Sem vocês essa dissertação não seria possível de ser realizada. Vocês foram fundamentais nos experimentos realizados.

Ao José Alexandre Curiacos de Almeida Leme por me orientar no estágio e indicar meu nome para a Maria Alice. Você é um rapaz de bom coração Zé, obrigado por me ajudar a entrar no Mestrado!

Ao Rodrigo Augusto Dalia, pelos papos engraçados e também por ajudar bastante nos experimentos e me dar conselhos.

Ao Leandro Pereira de Moura, Michel Barbosa de Araújo e José Diego Botezelli, Ricardo José Gomes pelo companheirismo e ajuda nos experimentos.

Aos Técnicos do Laboratório de Biodinâmica da Unesp Campus Rio Claro, Eduardo Custódio (China), José Roberto Rodrigues (Betolândia) e Clarice Sibuya pelo apoio nos diversos experimentos com os animais e pelas conversas descontraídas.

Agradeço aos membros da Banca Examinadora por colaborarem com suas sugestões e conhecimento para o presente trabalho.

Aos professores da Pós-Graduação pelas fantásticas aulas ministradas e pelos companheiros de sala de aula pelos trabalhos produtivos.

Ao Professor Doutor Marcelo de Castro César por me aceitar em iniciar um estágio na graduação e pela indicação de meu nome para a realização de uma iniciação científica.

À professora Doutora Claudia Regina Cavaglieri por me inserir no mundo da pesquisa. Aprendi muito no seu grupo mesmo com suas rigorosas exigências. O estudo da Imunologia do Exercício foi fundamental no meu aprofundamento do conhecimento da fisiologia.

À minha atual co-orientadora e amiga professora Doutora Rozangela Verlengia pelas oportunidades e auxílios em vários trabalhos que estão por vir. Obrigado! Aprendi bastante na área de Biologia Molecular.

Ao Professor Doutor Fabrício Azevedo Voltarelli, por confiar em meu trabalho e ajudar na escrita de algumas delas.

Ao Professor Mestre Carlos Roberto Bueno Jr pela humildade, inteligência e grande visão. Aprendi muito com suas valiosas sugestões com os artigos. Talvez ainda faremos grandes descobertas para a Educação Física!

Aos professores Doutores Tácito Pessoa de Souza Jr, Eduardo Rochete Ropelle e Rodrigo Gonçalves Dias que hoje sou fã de carteirinha e espelho como profissional.

Aos amigos que passaram e minha vida Alex de Castro, Luiz Otávio Polis, Roberto Stocco e Danilo. Valeu!

À agência de fomento CAPES, pela bolsa institucional concedida.

Aos demais que contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse finalizado. Meus sinceros, obrigado!

“A fisiologia é algo que por si só nos fascina. Nosso organismo é regulado por finos mecanismos homeostáticos que mantém a vida na terra. Observa-se então quão complexa é a fisiologia. A curiosidade move cientistas em busca de respostas para os fenômenos que regem a maquinaria humana. Fazer ciência é algo prazeroso e que contribui para uma sociedade mais justa e humanitária. A educação desde cedo precisa seguir os passos da ciência para criarmos cabeças pensantes com uma visão acurada dos conhecimentos que parecem não mais acabar”.

Autoria própria de André Katayama Yamada.

SUMÁRIO

Páginas

1-INTRODUÇÃO	5
2-OBJETIVOS.....	7
2.1- Objetivo geral.....	7
2.2- Objetivos específicos.....	7
3-REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1- Desnutrição protéico-calórica.....	9
3.2- Desnutrição, resistência à insulina e síndrome metabólica.....	11
3.3 – Animais experimentais e modelos de exercício físico	14
3.4- Recuperação nutricional e exercício.....	15
4-MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1- Animais.....	17
4.2- Grupos experimentais.....	17
4.3- Dietas.....	19
4.4- Treinamento.....	20
4.5- Avaliações gerais.....	20
4.5.1- Teste de tolerância à insulina.....	20
4.5.2 – Teste de tolerância à glicose.....	21
4.5.3- Teste de esforço.....	21
4.5.4- Obtenção de material biológico.....	22
4.5.4.1- Sangue.....	22
4.5.4.2- Tecido adiposo.....	22
4.5.4.3- Músculo sóleo.....	23
4.5.4.4- Fígado e coração.....	23
4.5.5- Avaliações adicionais.....	23
4.5.5.1- Biomarcadores de peroxidação lipídica – substâncias reagem com o ácido tiobarbitúrico.....	23
4.6- Estatística.....	24
5- RESULTADOS.....	25
6- DISCUSSÃO.....	57
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67

LISTA DE TABELAS

PÁGINAS

Quadro 1. Composição das dietas

TABELA 1. Peso corporal, proteínas totais, albumina dos recém nascidos.....	25
TABELA 2. Peso corporal, proteínas totais e albumina no desmame...	27
TABELA 3. Evolução do peso corporal, área sob a curva da evolução ponderal dos ratos do desmame ao final do experimento.....	29
TABELA 4. Evolução do comprimento dos ratos do desmame ao final do experimento.....	31
TABELA 5. Evolução da ingestão alimentar e área sob a curva dos ratos ao desmame ao final do experimento.....	33
TABELA 6. Glicose sérica e área sob a curva de glicose sérica durante teste de tolerância à glicose ao final do experimento.....	35
TABELA 7. Glicose sérica e taxa de remoção da glicose durante teste de tolerância à insulina ao final do experimento.....	37
TABELA 8. Lactato sanguíneo durante teste de esforço 5% ao final do experimento.....	39
TABELA 9. Glicose, ácidos graxos livres, proteínas totais e albumina ao final do experimento.....	41
TABELA 10. Peso do tecido adiposo das regiões mesentéricas, retriperitonal e subcutânea ao final do experimento.....	43
TABELA 11. Concentração de triglicerídeos do tecido adiposo das regiões mesentéricas, retroperitonal, e subcutânea ao final do experimento	45
TABELA 12. Concentração de triglicerídeos no coração, fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento.....	47

TABELA 13. Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento.....	49
TABELA 14. Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico no coração, fígado, músculo sóleo, e no soro ao final do experimento.....	51
TABELA 15. Captação de glicose pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico ao final do experimento.....	53
TABELA 16. Concentração de glicogênio em diferentes órgãos ao final do experimento.....	55

LISTA DE FIGURAS

	PÁGINAS
Diagrama 1. Grupos e delineamentos experimentais	
FIGURA 1. Peso corporal, proteínas totais, albumina dos recém nascidos.....	26
FIGURA 2. Peso corporal, proteínas totais e albumina no desmame...	28
FIGURA 3. Evolução do peso corporal, área sob a curva da evolução ponderal dos ratos do desmame ao final do experimento.....	30
FIGURA 4. Evolução do comprimento dos ratos do desmame ao final do experimento.....	32
FIGURA 5. Evolução da ingestão alimentar e área sob a curva dos ratos ao desmame ao final do experimento.....	34
FIGURA 6. Glicose sérica e área sob a curva de glicose sérica durante teste de tolerância à glicose ao final do experimento.....	36
FIGURA 7. Glicose sérica e taxa de remoção da glicose durante teste de tolerância à insulina ao final do experimento.....	38
FIGURA 8. Lactato sanguíneo durante teste de esforço 5% ao final do experimento.....	40
FIGURA 9. Glicose, ácidos graxos livres, proteínas totais e albumina ao final do experimento.....	42
FIGURA 10. Peso do tecido adiposo das regiões mesentéricas, retriperitoneal e subcutânea ao final do experimento.....	44
FIGURA 11. Concentração de triglicerídeos do tecido adiposo das regiões mesentéricas, retroperitoneal, e subcutânea ao final do experimento..	46
FIGURA 12. Concentração de triglicerídeos no coração, fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento.....	48

FIGURA 13. Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento.....	50
FIGURA 14. Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico no coração, fígado, músculo sóleo, e no soro ao final do experimento.....	52
FIGURA 15. Captação de glicose pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico ao final do experimento.....	54
FIGURA 16. Concentração de glicogênio em diferentes órgãos ao final do experimento.....	56

RESUMO

=====

O presente estudo foi delineado a investigar os efeitos do treinamento físico de natação com característica aeróbia concomitante com a recuperação nutricional sobre marcadores bioquímicos de desnutrição, o teor de lipídios em tecidos insulino-sensíveis e a homeostase glicêmica de ratos submetidos à desnutrição protéica fetal/neonatal. Foram avaliados quatro grupos de animais: Normoprotéico (NP): crias de ratas alimentadas com dieta com 17% de caseína durante a gestação e a lactação, mantidos na mesma dieta até a idade de 70 dias; Hipoprotéico (HP): crias de ratas alimentadas com dieta com 6% de caseína durante a gestação e a lactação, mantidos na mesma dieta até a idade adulta; Hipoprotéico/normoprotéico (HP/NP): crias de ratas alimentadas com dieta com 6 % de caseína durante a gestação e a lactação e com dieta com 17% de caseína do desmame (21 dias) à idade de 70 dias e Hipoprotéico/normoprotéico/treinado (HP/NP-T): crias de ratas alimentadas com dieta com 6 % de caseína durante a gestação e a lactação e com dieta com 17% de caseína associada a treinamento por natação (1 h/dia, 5 dias/semana, com sobrecarga de 5% peso corporal atado ao dorso do animal) do desmame à idade de 70 dias. Foram analisados: albumina, proteínas totais, glicose basal, insulina, ácidos graxos livres séricos, sensibilidade periférica à insulina (teste de tolerância à insulina); tolerância à glicose (teste de tolerância à glicose); condicionamento aeróbio (Lactato sanguíneo durante teste de esforço); concentrações de triacilgliceróis (TAG) e biomarcadores de peroxidação lipídica (TBARs) no tecido adiposo das regiões retroperitoneal, subcutânea posterior e mesentérica, no coração, no músculo sóleo, no fígado e no soro; bem como captação de glicose estimulada por insulina pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico. Os ratos HP mostraram redução do peso e do comprimento corporal, da albuminemia e da

proteinemia, confirmando a instalação do quadro de desnutrição. Apresentaram, também hipoinsulinemia associada a aumento na sensibilidade periférica à insulina, o que preservou a tolerância à glicose, mas aumentou o peso do tecido adiposo subcutâneo. Os ratos HP apresentaram níveis semelhantes dos teores de triglicerídios no fígado em comparação ao grupo controle, não apresentando também alteração nesses teores no coração e no músculo esquelético. Não mostraram alterações nas concentrações de TBARS nos tecidos avaliados nem na captação de glicose pelo músculo sóleo. A realimentação com dieta balanceada (grupo HP/NP) recuperou parcialmente peso e comprimento corporais, restaurou proteinemia e albuminemia e o peso do tecido adiposo subcutâneo, a sensibilidade à insulina, mas não as concentrações séricas do hormônio. Além disso, elevou os teores de triglicerídios hepáticos. Os ratos HP tiveram uma menor concentração de lactato no teste de esforço em comparação aos demais grupos. Por fim, o treinamento físico (grupo HP/NP-T) não exerceu efeitos adicionais à realimentação, exceto pela restrição do acúmulo de gordura no fígado, necessitando de futuros estudos para entender melhor os efeitos do exercício na desnutrição.

Palavras-chaves: desnutrição protéica, recuperação nutricional, exercício físico

ABSTRACT

=====

The present study was designed to investigate the effects of physical training by swimming simultaneous to nutritional recovery on biochemical markers of malnutrition, the lipid content of insulin-sensitive tissues and glucose homeostasis in rats subjected to fetal/neonatal protein malnutrition. Four groups of animals were evaluated: Normal protein (NP): offspring of dams fed a 17% protein diet during pregnancy and lactation, kept in the same diet until 70 days of age; Low protein (LP): offspring of dams fed a 6% protein diet during pregnancy and lactation, kept in the same until 70 days of age; Low protein/normal protein (LP/NP): offspring of dams fed a 6% protein diet during pregnancy and lactation and fed a 17% protein diet from weaning (21 days) until 70 days of age and Low protein/normal protein – trained: offspring of dams fed a 6% protein diet during pregnancy and lactation and fed a 17% protein diet associated a swimming training (one hour/day, five days/week, with an overload of 5% of the body weight) from weaning (21 days) until 70 days of age. Serum total protein, albumin and glucose; peripheral insulin sensivity (insulin tolerance test); glucose tolerance (glucose tolerance test), aerobic conditioning (blood lactate during an effort test); triacylglycerol concentrations (TAG) and lipid peroxidation biomarkers (TBARs) in the adipose tissue of the retroperitoneal, mesenteric and posterior subcutaneous regions, in the liver, in the soleous muscle, in the heart and in the blood as well as insulin stimulated glucose uptake by the soleous muscle and by the mesenteric adipose tissue were evaluated. The LP rats showed reduced body weight and length and serum total protein and albumin concentrations, indicating the installation of the malnutrition condition. They showed low serum

insulin concentrations associated to high peripheral insulin sensitivity, which preserved glucose tolerance but increased subcutaneous adipose tissue weight. LP rats also presented reduced TAG concentrations in the liver, without alteration in TAG concentrations in the heart and in the skeletal muscle. The nutritional recovery with the normal protein diet (LP/NP group) recovered partially body weight and length, restored serum total protein and albumin as well as subcutaneous adipose tissue weight and peripheral insulin sensitivity but not serum insulin concentrations. In addition, it increased liver TAG. Physical training (LP/NP-T group) did not present any additional effect to nutritional recovery, except for the restriction in liver TAG accumulation.

Key-words: Protein malnutrition, nutritional recovery, physical exercise

1- INTRODUÇÃO

=====

O interesse na compreensão das causas e das conseqüências da infiltração lipídica em tecidos diferentes do adiposo foi recentemente dinamizado pela constatação de que existe associação entre tal condição e o desenvolvimento de um estado de resistência à insulina (SALTIEL; KAHN 2001). Estudos em camundongos desprovidos de gordura demonstraram que acúmulo de triacilgliceróis (TAG) no fígado e nos músculos esqueléticos está associado com resistência à insulina e defeitos na sinalização do hormônio (KIM et al., 2000; REGUES et al., 2000). Estudos em seres humanos também indicaram que o teor hepático de gordura está intimamente associado com as causas da resistência à insulina, tais como a obesidade (MARCEAU et al., 1999), e com defeitos na ação da insulina na supressão da produção de glicose, independente da obesidade (SEPPALA-LINDROOS et al., 2002). Estes dados fornecem apoio para o conceito emergente de que acúmulo de gordura em tecidos insulino-sensíveis é deletério para a ação do hormônio. Por conseguinte, a redução do acúmulo de gordura em células diferentes de adipócitos passou a ser considerado um novo alvo terapêutico no problema global da resistência à insulina.

Estudos apontam que a desnutrição fetal e neonatal, que leva ao acúmulo de lipídios em tecidos insulino-sensíveis, pode predispor o organismo à síndrome metabólica e à resistência à insulina na idade adulta, após realimentação (HALES; BARKER, 1992; BERTRAM; HANSON, 2001; GLUCKMAN; HANSON, 2004; FERNANDEZ-TWINN et al., 2006).

Os efeitos do treinamento físico, condição que sabidamente melhora a tolerância à glicose e reduz a resistência à insulina (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004),

sobre o acúmulo de lipídios nos tecidos insulino-sensíveis são variados. Por exemplo, existem relatos de que o treinamento físico tanto pode prevenir (NARAYAN et al., 1975, ROTHFELD et al., 1977, GHAUTIER et al., 2003) quanto não exercer qualquer influência sobre o acúmulo de lipídios no fígado (STRACZKOWSKI et al., 2001, TERAOKA et al., 1987). Em relação ao tecido muscular esquelético e cardíaco, as informações são ainda escassas. Por outro lado, o exercício demonstrou ser benéfico ao crescimento somático na recuperação nutricional. (TORUN; VITERI, 1994). O tipo de exercício é de extrema importância nas respostas fisiológicas em diferentes modelos experimentais (MANCHADO et al., 2006; MANCHADO et al., 2007). A duração e a intensidade do treinamento podem ser considerados fatores importantes já que as adaptações ocorrem de forma específica (BAAR, 2006). No entanto, ainda é escasso dizer qual o melhor protocolo a ser empregado no modelo de desnutrição. Pelo exposto anteriormente, na busca de procedimentos mais efetivos no tratamento da desnutrição protéico-calórica, torna-se interessante avaliar os efeitos do exercício sobre o acúmulo de gordura em tecidos insulino-sensíveis na recuperação nutricional.

2 – OBJETIVOS

=====

2.1- Objetivo geral

O presente estudo visou analisar os efeitos do exercício físico concomitante com a recuperação nutricional sobre a homeostase glicêmica e o teor de lipídios em tecidos insulino-sensíveis (adiposo, muscular esquelético, hepático e cardíaco) de ratos submetidos à desnutrição protéica fetal/neonatal

2.2- Objetivos específicos

1. Analisar as concentrações de triacilgliceróis (TAG) no soro, no músculo sóleo, no coração, no fígado e no tecido adiposo das regiões subcutânea posterior, mesentérica e retroperitoneal de ratos wistar submetidos à desnutrição protéica fetal/neonatal e à recuperação nutricional;
2. Avaliar a sensibilidade periférica à insulina, pelo teste de tolerância à insulina; a tolerância à glicose, pelo teste de tolerância à glicose; bem como a captação de glicose estimulada pela insulina pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico;
3. Adicionalmente, quantificar biomarcadores de peroxidação lipídica (TBARs) no músculo sóleo, no coração, no fígado e no tecido adiposo das diferentes regiões;
4. Avaliar os efeitos do treinamento físico por natação concomitante com a recuperação nutricional sobre as variáveis anteriormente relacionadas;

5. Avaliar os efeitos do treinamento físico sobre a capacidade aeróbia individual dos animais, por meio da medida das concentrações sanguíneas de lactato durante testes de esforço de natação

3 – REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Desnutrição protéico-calórica

A desnutrição é um conjunto de doenças que decorrem do aporte alimentar insuficiente em energia e nutrientes ou, ainda, do inadequado aproveitamento biológico dos alimentos ingeridos, geralmente motivado pela presença de doenças, em particular infecciosas (MONTEIRO, 2003).

As conseqüências da desnutrição protéico-calórica para o organismo são variadas, entretanto desde as formas leves às mais severas é constante o comprometimento do crescimento. Por essa razão, são utilizados indicadores antropométricos com a finalidade de diagnosticar a desnutrição infantil. O parâmetro mais usado é a adequação percentual do peso corporal do indivíduo em relação à idade. A classificação mais empregada para avaliar o estado nutricional de crianças de 1 a 4 anos é a proposta por Gomes (1946) e prevê três graus para a desnutrição, conforme o déficit ponderal seja de 10 a 24% (primeiro grau ou leve), de 25 a 40% (segundo grau ou moderada) ou maior de 40% (terceiro grau ou grave). *Marasmo* e *Kwashiorkor* são duas síndromes que correspondem a manifestações extremas da desnutrição protéico-calórica de terceiro grau (TORUN; CHEW, 1994).

O *Kwashiorkor* manifesta-se com maior freqüência nos três primeiros anos de vida, especialmente no segundo. Apresenta sintomatologia bem definida com alguns sinais sempre presentes: edema, atraso no crescimento, alterações psicomotoras com fraqueza muscular, alterações na pele e nos olhos além de esteatose hepática (TORUN; CHEW, 1994). O *Marasmo* instala-se nos primeiros anos,

preferencialmente no decorrer do primeiro ano. Tem sido freqüentemente observado em crianças com 6 meses de idade em fase de desmame precoce, quando passam a receber alimentação deficiente. O aparecimento é gradual e a evolução é lenta. A deficiência de crescimento bem como de peso é acentuada, apresentando-se em torno de 60% do normal. Há significativa atrofia muscular e redução de gordura subcutânea (TORUN; CHEW, 1994).

Ainda existe considerável discussão sobre as diferenças na etiologia dessas duas síndromes reconhecidas da desnutrição. Embora elas sejam vistas como doenças que marcam os pontos finais do espectro das doenças conhecidas pelo termo desnutrição protéico-calórica, alguns autores sugeriram que ambas as formas de desnutrição poderiam resultar de um mesmo tipo e grau de privação dietética (SAWAYA, 1985). Outros acreditam que o *Kwashiorkor* é basicamente uma deficiência protéica e o marasmo uma deficiência energética. Parece que as diferenças na etiologia podem ocorrer de acordo com as áreas geográficas, tipo de alimento, idade, ausência ou presença de algumas infecções, diarreia etc.

Ambas as doenças ocorrem mais freqüentemente entre crianças e bebês vivendo em zonas pobres dos países em desenvolvimento. Até a década de 1960, *Kwashiorkor* foi considerado a forma de desnutrição predominante no Brasil, talvez por causa das suas características patológicas e metabólicas exóticas, muito diferentes das doenças encontradas na Europa. Hoje, se sabe que o marasmo é mais freqüente (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003). Contudo, nas regiões norte e nordeste, ainda há a prevalência da carência protéica, de forma endêmica, o que pode aumentar a incidência e instalação do *Kwashiorkor* nessa população, sobrepondo-se à instalação do marasmo (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003).

Desnutrição durante a fase intra-uterina é assunto que tem sido abordado com destaque a partir da década de 1970. Entretanto, já em 1928, CAPPER (1928) distinguiu prematuros de recém-nascidos pequenos de gestação a termo e, na ocasião, observou-se que os últimos evoluíram para escolares atrasados, potencialmente neuróticos ou psicóticos. Antonov (1947) demonstrou que, durante o cerco de Leningrado, na Segunda Guerra Mundial, ocorreu diminuição de cerca de 500 a 600g no peso das crianças ao nascer. Os estudos de Smith (1947), a respeito da desnutrição materna ocorrida na Holanda em 1945, sobre o desenvolvimento

fetal, acusaram diminuição de 240g no peso ao nascer. Após essas constatações iniciais, vários foram os trabalhos clínicos e experimentais desenvolvidos nessa área.

Estudos efetuados em animais de laboratório, como ratos, cobaias e macacos, mostraram que a deficiência de proteínas (HINZ et al., 1976; KHORS et al., 1980; LATORRACA et al., 1998; GALDINO et al., 2000) ou a restrição alimentar (ANDERSON et al., 1980; FERRARI et al., 1992) pré-natais causam retardo no crescimento fetal. Em animais, também, a desnutrição protéica crônica, imposta a várias gerações, resultou em retardo marcante do peso ao nascer, tamanho de órgãos, maturação sexual, comportamento e padrões de aprendizagem (STEWART et al., 1975).

Apesar do ritmo acelerado com que se processa a redução da incidência da desnutrição protéico-calórica no Brasil, ainda não existe uma região onde se tenha completado a correção do déficit de estatura de crianças menores de cinco anos. O objetivo de se atingir os valores da curva de referência de crescimento (tabela do National Center of Health Statistics – NCHS – universalmente recomendada) está relativamente próximo de ser alcançado nas populações urbanas do Sudeste, Sul e Centro- Oeste, mas ainda acha-se bem distante no Norte e Nordeste (MONTEIRO, 2003). Isso destaca a importância de estudos que colaborem para ampliar o entendimento das conseqüências da desnutrição protéico-calórica para o organismo.

3.2- Desnutrição precoce, resistência à insulina e síndrome metabólica

Nas últimas quatro décadas tem sido observado o aumento da prevalência do diabetes tipo 2, da obesidade e de alguns componentes da síndrome metabólica no Brasil (BATISTA FILHO, 2008) e em todo o mundo (BECK-NIELSEN et al., 1995). Segundo alguns estudiosos, o aumento do número de casos diabetes tipo 2 e de obesidade no mundo ocidental e em certos grupos étnicos poderia ser explicado pela hipótese do “genótipo econômico” (*thrifty genotype*). Essa hipótese atribui o desenvolvimento da obesidade e da resistência à insulina a um genótipo que conferiu uma vantagem seletiva em um ambiente de escassez de alimento, mas tornou-se prejudicial quando o suprimento alimentar passou a ser adequado ou

abundante. Segundo essa hipótese, entre os caçadores das culturas primitivas, sobreviviam aqueles que tinham maior capacidade de sintetizar glicogênio na presença de insulina e armazenavam energia na forma de gordura, especialmente, em depósitos de rápida renovação, como o abdômen. Nos tempos modernos, quando indivíduos geneticamente susceptíveis são expostos a fatores de risco, desenvolvem obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina com consequente descompensação das células betas do pâncreas e expressão do diabetes (ZIMMET et al., 1990; VARDI; PINHAS-HAMIEL, 2000).

Hales & Barker (1992; 2001) formularam a hipótese do “fenótipo econômico” (*thrifty phenotype*) para explicar a origem do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica. De acordo com essa hipótese, doenças crônico-degenerativas que se manifestam tardiamente são determinadas por fatores ambientais e são originadas *in utero* ou durante a infância. Considera-se que a desnutrição intra-uterina e no primeiro ano de vida produz mudanças morfológicas e funcionais em vários tecidos e órgãos. As anormalidades metabólicas observadas na vida adulta como intolerância à glicose, dislipidemias e resistência à insulina, dependem da fase da vida em que a desnutrição se instala assim como do tipo e da intensidade do insulto nutricional. Supõe-se que a restrição protéica imposta durante a vida intra-uterina seja capaz de produzir comprometimentos morfológicos e funcionais irreversíveis nas células beta pancreáticas, nos hepatócitos, nos adipócitos e nas fibras musculares. Estas alterações provocam redução na secreção da insulina e da sensibilidade a esse hormônio (DHARI et al., 1995; HOFFMAN et al. 2000; PETRY et al., 2000). Quando a resistência à insulina é agravada pela obesidade, sedentarismo e idade avançada, o pâncreas não consegue mais suprir a necessidade aumentada de insulina e o diabetes se instala (HALES; BARKER, 1992). A obesidade tem um papel importante no desenvolvimento do “fenótipo econômico”, interagindo com a programação metabólica precoce no estabelecimento das doenças. Contudo, as evidências de que deficiência nutricional na vida fetal ou na infância leve à programação da própria obesidade ainda são relativamente poucas, embora isso possa ser explicado pelo fato de que as influências do estilo de vida obscurecem a correlação entre pré-disposição metabólica e obesidade da maturidade (PRENTICE, 2001).

Os estudos epidemiológicos realizados nas duas últimas décadas têm fornecido provas de que influências ambientais adversas, inclusive nutricionais, que resultam em retardo no crescimento fetal, estão relacionados à alta incidência da obesidade, do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica na idade adulta. Em um estudo, constatou-se que de 45% de crianças que pesavam menos que 2,5 kg ao nascimento e 8 kg com um ano de idade, foram acometidas por obesidade, diabetes e doenças coronarianas aos 64 anos de idade (HALES et al., 1991). Dados recentes indicam que crianças nascidas em áreas pobres, onde o baixo peso ao nascer é prevalente, apresentam níveis elevados de colesterol e de glicose séricos, associados à hipoinsulinemia e à hipertensão (NICKLAS et al., 2002). Essas anormalidades não são aquisições da vida adulta porque podem estar presentes precocemente, aos 3 anos de idade. A relação entre os índices de crescimento fetal e infantil e o risco de desenvolver diabetes tipo 2 ou a síndrome metabólica tem sido confirmada em tipos étnicos bastante distintos, como os índios Pima do Arizona (McCANCE et al., 1994), os americanos de origem mexicana (ATHENS et al., 1993) e os suecos (CHATURVEDI et al. 1994). Além disso, um corpo crescente de evidências experimentais têm reforçado a hipótese do fenótipo econômico.

Adicionalmente, existem indicações de que a desnutrição protéica precoce pode deprimir o sistema de defesa antioxidante do organismo (SEN et al., 2001). Foram observadas reduções nas concentrações plasmáticas de vitamina E, glutathiona total (GOLDEN; RAMDATH, 1987; MATHIAS, 1992), carotenos (McLAREN et al., 1969) e selênio (BURKE et al., 1967) em portadores de Kwashiorkor. Além disso, há estudos apontando aumento das fontes de estresse oxidativo no kwashiorkor, principalmente em consequência de infecções, proliferação de bactérias intestinais e ingestão de toxinas (GOLDEN; RAMDAT, 1987). Por outro lado, existem evidências de substâncias como o ácido lipóico, o qual exerce diversas ações, representadas principalmente por proteger as células contra radicais livres e atenuar a preoxidação lipídica, elevam a expressão do transportador de glicose GLUT 4 e melhoram a captação de glicose mediada pela insulina (JACOBS et al., 1996). Por essa razão parece importante o estudo da peroxidação lipídica em tecidos insulino-sensíveis na recuperação nutricional.

3.3 – Animais experimentais e modelos de exercícios físicos

A Fisiologia do Exercício tem utilizado nas pesquisas, modelos animais capazes de oferecer maior riqueza de detalhes nas análises invasivas. O uso de roedores em pesquisas laboratoriais procura mimetizar o comportamento fisiológico observado no organismo humano (HECK et al., 1985; TEGTBUR et al., 1993). A esteira rolante e o exercício de natação, são, sem dúvida os ergômetros mais utilizados nesse sentido (GOBATTO et al., 2008). Nosso Laboratório pode ser considerado pioneiro nesse aspecto, pois foi responsável pelos métodos de avaliação e treinamento em diferentes condições experimentais. Nesse sentido, vários protocolos foram padronizados com o intuito de melhor aplicar e prescrever exercícios de acordo com a intensidade do esforço do animal. Um dos testes que foram validados e padronizados na avaliação da transição aeróbia para anaeróbia foi a máxima fase estável de lactato (MFEL) (GOBATTO et al., 2001). Ela é definida como a mais alta intensidade no qual o metabolismo aeróbio ainda prepondera sobre o anaeróbio, e considerada na atualidade, o método padrão ouro para a determinação da intensidade de transição entre esses metabolismos em exercício contínuo executado por humanos. Assim, já foi determinada a máxima fase estável de lactato em ergômetros como esteira e natação (MANCHADO et al., 2006). Verifica-se através desses estudos que o valor de lactato apresenta de maneira ergômetro dependente, com uma menor concentração na esteira em comparação ao exercício de natação (MANCHADO et al., 2006). Em nosso laboratório, além da padronização de grande parte dos modelos, muitas investigações já têm aplicado com sucesso avaliações fisiológicas de ratos para identificação de intensidades alvo, para aplicações em treinamento contínuo (SOUZA et al., 2003), intervalado (BRAGA et al., 2004) e periodizado (ARAUJO et al., 2010; PAPOTI et al., 2007) além de respostas de performances decorrentes de manipulações dietéticas (VOLTARELLI et al., 2004), obesidade (SOUZA et al., 2003), diabetes experimental (OLIVEIRA et al., 2005), condições ambientais (MANCHADO et al., 2007) e destreinamento (CHIMIN et al., 2007). Portanto o controle do esforço através de testes são potenciais ferramentas para a prescrição de exercícios objetivando a manipulação de determinada resposta fisiológica.

3.4- Recuperação nutricional e exercício

Sabe-se que a prática regular de atividade física exerce efeitos benéficos para a saúde, tais como aumento da capacidade oxidativa e do crescimento muscular, melhora das condições cardiorrespiratórias e facilitação da mineralização óssea, entre outros (POWERS & HOWLEY, 2000). O exercício pode ser, também, benéfico na recuperação nutricional. Ao serem comparados os ritmos do crescimento de crianças entre dois e quatro anos de idade, enquanto se recuperavam de desnutrição em hospitais, verificou-se que as crianças ativas, que participavam de jogos, envolvendo gasto energético moderado, apresentavam não só massa magra mais elevada como também tiveram maior crescimento linear do que quando seguiam o nível de atividade física de rotina dos hospitais (jogos sedentários) (TORUN; VITERI, 1994). Bass et al. (2005), em revisão da literatura sobre desnutrição protéico-calórica, reportaram que o exercício físico exerce efeito no aumento da força-pico da musculatura esquelética e atuação da mesma sobre o tecido ósseo, o que leva ao aumento proporcional da mineralização e densidade óssea em crianças acometidas pela desnutrição protéica.

Em animais de laboratório, os efeitos do exercício sobre o crescimento corporal são dependentes das propriedades mecânicas do exercício e da espécie de animais utilizados (BORER, 1979). Os resultados referentes a estudos realizados em modelos animais de má nutrição são conflitantes. Alguns apontam efeitos positivos do exercício sobre o crescimento e o desenvolvimento (SAKAMOTO; GRUNEWALD, 1987; GALDINO et al., 2000), enquanto outros trabalhos não encontram qualquer efeito (ROCHA et al., 1997; ZANELATTO et al., 1992). Nesses estudos foram empregadas diferentes espécies de animais, como camundongos (ZANELATTO et al., 1992) e ratos (BARBIRAK et al., 1974; GALDINO et al., 2000; ROCHA et al., 1997), diferentes procedimentos para provocar desnutrição, como jejum intermitente (SAKAMOTO; GRUNEWALD, 1987), jejum prolongado (BARBIRAK et al., 1974) e restrição de ingestão protéica (CREWS, 1969; GALDINO et al., 2000; ROCHA et al.,

1997; ZANELATTO et al., 1992) e, ainda, diferentes protocolos de atividades físicas, como natação livre (ZANELATTO et al., 1992), natação com sobrecargas de 5% do peso corporal (GALDINO et al., 2000; ROCHA et al., 1997), o que torna difícil a comparação dos resultados.

Voltarelli et al. (2007) relataram ser possível determinar a transição metabólica aeróbia/anaeróbia durante exercício de natação em ratos submetidos à desnutrição protéica experimental, de maneira semelhante ao que ocorre com ratos eutróficos. Fato semelhante foi relatado por Papoti et al. (2003) trabalhando com ratos recuperados da desnutrição protéica.

Duran et al. (2005) verificaram, em ratos submetidos à desnutrição protéica pré-natal, que o sistema neuro-locomotor dos mesmos foi afetado negativamente se comparados a animais controles. Foram observados comprometimentos motores graves quando esses animais atingiram a idade adulta. Tamaki et al. (2004) realizaram estudo com ratos acometidos pela desnutrição protéica e submetidos ao treinamento físico de corrida em esteira rolante por três semanas. Os autores verificaram, nesses animais, inibição da osteoporose, que é comum nesse tipo de desnutrição, se comparados com ratos também desnutridos mantidos sedentários. Vale mencionar que exercícios de alto impacto e de alta intensidade como o treinamento de força (NYBO et al., 2010) promovem melhor efeito sobre a massa óssea e conseqüentemente maior remodelamento. Já o exercício de natação teoricamente teria pouco efeito sobre o tecido ósseo já que tem pouco impacto e possui uma menor intensidade. Apesar do exercício de natação teoricamente ter um menor efeito sobre o osso (por não promoverem sustentação do peso e da gravidade) em comparação ao outros tipos de exercício, seria plausível afirmar que a natação teria algum benefício mesmo que mínimo (HART et al., 2001). Dessa forma, a especificidade do exercício é de suma importância para prescrição de exercícios na prevenção ou reabilitação de doenças crônicas. Faltam estudos quanto aos efeitos do treinamento físico associado à recuperação nutricional sobre os lipídios de tecidos insulino-sensíveis e outras variáveis.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

=====

4.1 – Animais

Foram utilizadas ratas adultas (90 dias), da linhagem Wistar, prenhes, mantidas em sala com temperatura ambiente de 25°C, com fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, com as luzes acesas das 06:00 às 18:00 h e com livre acesso à água e ao alimento durante todo o experimento. Como parte importante do estudo foram também utilizados ratos machos (crias das ratas adultas). Todos os procedimentos adotados com os animais foram analisados e aprovados pela comissão de ética de experimentação animal CEEA/UNICAMP (protocolo 1487-1). A análise foi efetuada por comitê externo ao IB- UNESP- Rio Claro pelo fato de, no momento do início do projeto a referida unidade da UNESP não contar com comitê de ética em experimentação animal instalado.

4.2- Grupos experimentais

Inicialmente, as ratas foram separadas em dois grupos, de acordo com a dieta recebida durante a prenhez:

- Normoprotéico (NP): dieta contendo 17% de proteína.
- Hipoprotéico (HP): dieta contendo 6% de proteína.

Após o nascimento, as crias do sexo masculino foram distribuídas em grupos (n=10 por grupo) de acordo com o regime alimentar e de atividade física adotados

até a idade de 70 dias. No período de amamentação (nascimento aos 21 dias), as mães receberam as dietas correspondentes e cada uma amamentou oito filhotes:

- Normoprotéico (NP): dieta contendo 17% de proteína durante todo o período experimental;
- Hipoprotéico (HP): dieta contendo 6% de proteína durante todo o período experimental;
- Hipoprotéico/Normoprotéico (HP/NP): dieta contendo 6% de proteína até o desmame e dieta com 17% de proteína do desmame até a idade adulta;
- Hipoprotéico/Normoprotéico/Treinado (HP/NP-T): dieta contendo 6% de proteína até o desmame e dieta com 17% de proteína do desmame até a idade adulta, associada ao treinamento de natação.

O diagrama 1 resume os grupos e o delineamento experimentais

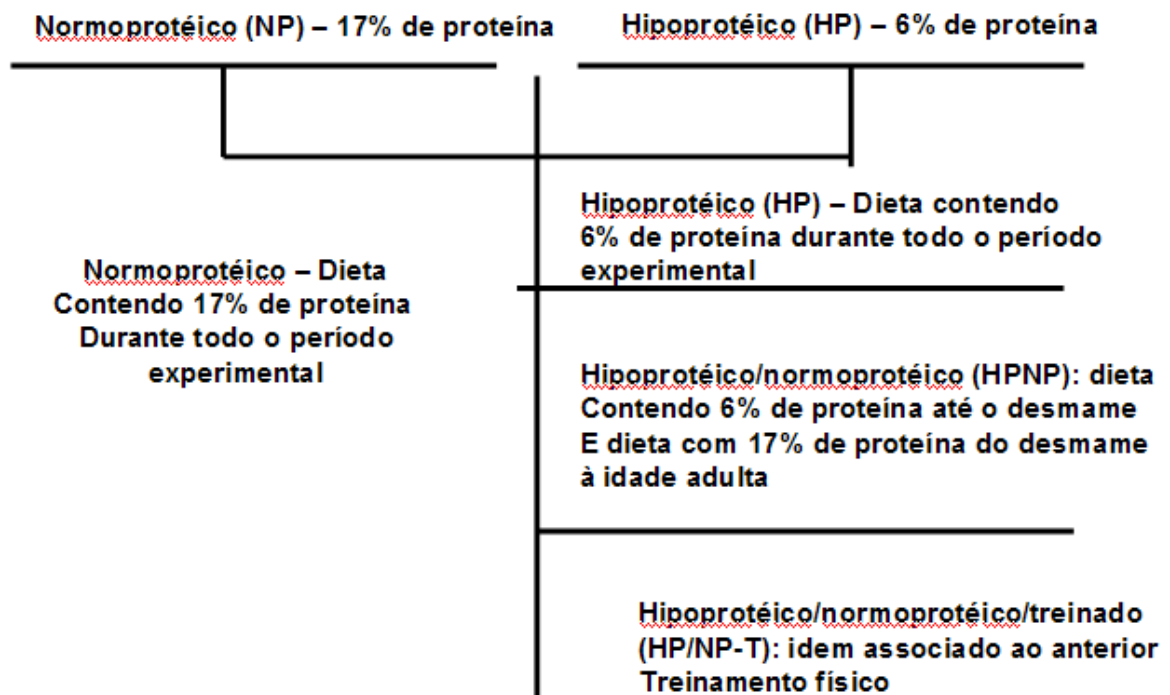


Diagrama 1: Grupos e delineamento experimental

4.3 – Dietas

Foram empregadas dietas isocalóricas normoprotéica (17% proteína) e hipoprotéica (6% proteína). A composição da dieta normoprotéica, preparada de acordo com a AIN-93G (REEVES et al., 1993), é a seguinte (g/kg): caseína (84% proteína) 202; amido de milho 397; dextrina 130,5; sacarose 100; óleo de soja 70; mistura de sais (AIN-93G) 35; mistura vitamínica (AIN-93G) 10; cistina 3 e cloridrato de colina 2,5. A dieta hipoprotéica é composta de (g/kg): caseína (84% proteína) 71,5; amido de milho 480; dextrina 159; sacarose 121; óleo de soja 70; mistura de sais (AIN-93G) 35; mistura vitamínica (AIN-93G) 10; cistina 1 e cloridrato de colina 2,5.

Quadro 1 – Composição das dietas

Componentes (g/kg)	Normoprotéica (1kg)	Componentes (g/kg)	Hipoprotéica (1kg)
Caseína ²	202	Caseína ²	71,5
Amido	397	Amido	480
Dextrina	130,5	Dextrina	159
Sacarose	100	Sacarose	121
L-cistina	3	L-cistina	1
Óleo de soja	70	Óleo de soja	70
Mistura de sais (AIN-93GMX) ¹	35	Mistura de sais (AIN-93GMX) ¹	35
Mistura de vitaminas (AIN-93GVX) ¹	10	Mistura de vitaminas (AIN-93GVX) ¹	10
Fibra	50	Fibra	50
Cloridrato de colina	2,5	Cloridrato de colina	2,5

1- De acordo com REEVES et al (1993)

2- Valores corrigidos em função do conteúdo de proteína na caseína

4.4 – Treinamento

Anterior ao período de treinamento físico os ratos foram adaptados ao meio líquido. A adaptação ocorreu num período de 10 dias, no mesmo tanque onde foi procedido o treinamento com a temperatura de água mantida a $30 \pm 1^{\circ} \text{C}$. Inicialmente os animais foram colocados na água rasa, portando bolsas sem sobrecarga atadas ao dorso por 10 minutos ao dia. Progressivamente, foram aumentados o nível da água e o tempo de exposição, de forma que ao final da adaptação os ratos na água por 30 minutos no mesmo nível no qual se realizou o treinamento. O propósito da adaptação foi reduzir o estresse do animal sem provocar adaptações ao treinamento. O treinamento físico foi efetuado por exercício de natação, em tanques profundos e separados para evitar que os ratos mantivessem contato. A água foi mantida a $30 \pm 1^{\circ} \text{C}$, e o treino foi efetuado 60 minutos por dia, cinco dias por semana por 6 semanas com sobrecarga equivalente a 5% do peso corporal inseridas em bolsas atadas ao dorso do animal. Foi feito reajuste da carga toda semana. Este protocolo foi escolhido por representar exercício aeróbio moderado para ratos recuperados de desnutrição através de estudo da máxima fase estável de lactato (Papoti et al., 2003).

4.5- Avaliações gerais:

Todos os animais tiveram peso corporal, comprimento naso-anal e ingestão alimentar registrados uma vez por semana.

4.5.1- Teste de tolerância à insulina – TTI

O TTI foi realizado com os animais no estado alimentado, na última semana do experimento. Uma primeira coleta de sangue foi feita por meio de pequeno corte na extremidade da cauda do animal (tempo 0). Em seguida, uma solução de insulina na dose de 30 UI/100g de peso foi administrada via subcutânea. Amostras de sangue

foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos com capilares heparinizados e calibrados para 25 µL, visando a determinação das concentrações de glicose.

As concentrações de glicose sanguínea foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase, (NOGUEIRA et al, 1990). A constante de remoção da glicose sérica (K-ITT) durante o teste foi calculada utilizando-se o software ORIGIN 3.5 (LUNDBAECK, 1962).

4.5.2- Teste de tolerância à glicose – TTG

O TTG também foi realizado na última semana do experimento, após 15 horas de jejum e 48 horas após o TTI. Uma primeira coleta de sangue foi feita por meio de pequeno corte na extremidade da cauda do animal (tempo 0). Em seguida, uma solução de glicose a 20% (2 g/kg de peso) foi administrada aos ratos por meio de sonda gástrica de polietileno. Amostras de sangue foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos com capilares heparinizados e calibrados para 25 µL, visando a determinação das concentrações de glicose e de insulina.

As concentrações de glicose sanguíneas foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase, (NOGUEIRA et al, 1990) e aquelas de insulina por ELISA, empregando kits comerciais (DSL-10-1600. Diagnostic Systems Laboratories. Inc). As áreas sob as curva de glicose e de insulina durante o teste foram calculadas (MATHEWS et al., 1990), utilizando-se o software ORIGIN 3.5.

4.5.3- Teste de esforço

A avaliação da capacidade aeróbia dos animais foi efetuada através da medida das concentrações de lactato sanguíneo durante teste de esforço realizado na última semana do experimento, 48 horas após o TTG. O teste consistiu em 20 minutos de natação contínua, em tanque contendo água mantida a $30 \pm 1^{\circ}\text{C}$, suportando sobrecarga constante e equivalente a 5% do peso corporal, com coleta

de sangue, por pequeno corte na extremidade da cauda a cada 5 minutos para a determinação das concentrações de lactato. Este protocolo de exercício é considerado de caráter aeróbio tanto para ratos eutróficos (Gobatto et al., 2001) quanto recuperados de desnutrição (Papotti et al., 2003). As concentrações de lactato sanguíneo foram determinadas em analisador de lactato (modelo YSI 1500 Sport, YellowSprings, OH, EUA).

4.5.4- Obtenção de material biológico

4.5.4.1- Sangue

Ao final do experimento, os animais foram sacrificados por meio da exsanguinação sob anestesia com CO₂, 48 horas após a última avaliação “in vivo”. O sangue foi coletado a partir do coração para a separação do soro, visando dosagens de proteínas totais, albumina, glicose, triacilgliceróis (TAG) e ácidos graxos livres (AGL), por métodos colorimétricos (NOGUEIRA, 1990) e de insulina, por ELISA, utilizando kits comerciais (DSL-10-1600. Diagnostic Systems Laboratories. Inc).

4.5.4.2- Tecido Adiposo

O tecido adiposo das regiões subcutânea posterior, mesentérica e retroperitoneal foi removido para pesagem e determinação das concentrações de triacilgliceróis e da captação de glicose. A excisão dos diferentes depósitos de gordura foi realizada de acordo com a descrição de Cinti (2005). Para a medida da captação de glicose, alíquotas (100-150 mg) do tecido adiposo da região mesentérica foram incubadas em meio de Krebs-Ringer bicarbonato, enriquecido com glicose (5,5 mM), contendo [³H] 2-deoxiglicose (0,5 µCi/mL) [2-DG] e insulina (30 mU/mL), dentro de frascos de vidro por cerca de 1 hora e meia e gaseamento contínuo com carbogênio O₂/CO₂ (95%/5%), sob agitação constante, em banho-maria (37°C). Foi avaliada a captação de glicose, utilizando-se a 2-DG como

marcador e medindo-se a radioatividade do [^3H] com auxílio de contador de partículas beta. Amostras teciduais não incubadas foram utilizadas para avaliação das concentrações de triacilgliceróis (NOGUEIRA et al., 1990).

4.5.4.3 Músculo sóleo

Fatias musculares longitudinais pesando em torno de 25 - 35 mg foram incubadas em meio de Krebs-Ringer bicarbonato, enriquecido com glicose (5,5 mM), contendo [^3H] 2-deoxiglicose (0,5 $\mu\text{Ci/mL}$) [2-DG] e insulina (100 mU/mL), dentro de frascos de vidro por cerca de 1 hora e meia e gaseamento contínuo com carbogênio O_2/CO_2 (95%/5%), sob agitação constante, em banho-maria (37 °C). Foi avaliada a captação de glicose, utilizando-se a 2-DG como marcador e medindo-se a radioatividade do [^3H] com auxílio de contador de partículas beta. Fatias musculares não incubadas foram utilizadas para avaliação dos teores de glicogênio (DUBOIS et al., 1956) e de triacilgliceróis (NOGUEIRA et al., 1990).

4.5.4.4 Fígado e Coração

Amostras do tecidos hepático (500 mg) e cardíaco (200 mg) foram coletadas e utilizadas para avaliação dos teores de glicogênio (DUBOIS et al., 1956) e de triacilgliceróis (NOGUEIRA et al., 1990).

4.5.5- Avaliações adicionais

4.5.5.1- Biomarcadores de peroxidação lipídica – substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico (TBARs)

Foram avaliados no tecido adiposo das diferentes regiões, no músculo sóleo, no fígado e no coração. Um dos métodos para se quantificar os produtos da peroxidação lipídica é o método de análise da formação de substâncias que reagem

ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Este método consiste na análise dos produtos finais da peroxidação lipídica (peróxidos lipídicos, malondialdeído, e outros aldeídos de baixo peso molecular) que, ao reagirem com o ácido 2-tiobarbitúrico (TBA), formam bases de Schiff. Esses complexos são coloridos e sua concentração pode ser determinada espectrofotometricamente a 535 nm, ou por fluorescência a 515 nm de excitação e 555 nm de emissão (Okawa et al, 1979). Para esta determinação, amostras teciduais (fígado, coração e músculo sóleo, 100 mg) foram homogeneizadas em tampão fosfato 0,05 N e centrifugadas a 10000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi estocado a -20° C para posterior dosagem

4.5.6- ESTATÍSTICA

=====

Para a análise dos dados obtidos ao nascimento e aos 21 dias, foi utilizado o teste t para medidas independentes. Os resultados ao final do experimento (70 dias) foram avaliados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) de uma entrada, com aplicação do teste “post-hoc” de Duncan, onde apropriado. O nível de significância foi pré-fixado em 5% em todos os casos.

5.0- RESULTADOS

Na tabela 1 e na figura 1, acham-se descritos os resultados referentes às amostras analisadas ao nascimento. Peso corporal, proteínas totais séricas e albumina sérica mostraram-se reduzidas no grupo HP em comparação ao grupo NP.

Tabela 1: Peso corporal (g), e proteínas totais (g/dL) e albumina (g/dL) séricas dos recém-nascidos.

Parâmetros	HP	NP
Peso corporal	5,70±0,12*	7,16±0,30
Proteínas totais séricas	3,49±0,29*	4,12±0,81
Albumina sérica	1,65±0,06*	1,81±0,11

Resultados expressos como média±desvio padrão de 8 animais por grupo.

HP: hipoprotéico; NP: normoprotéico.

* Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo NP Test-t de Student ($p<0,05$)

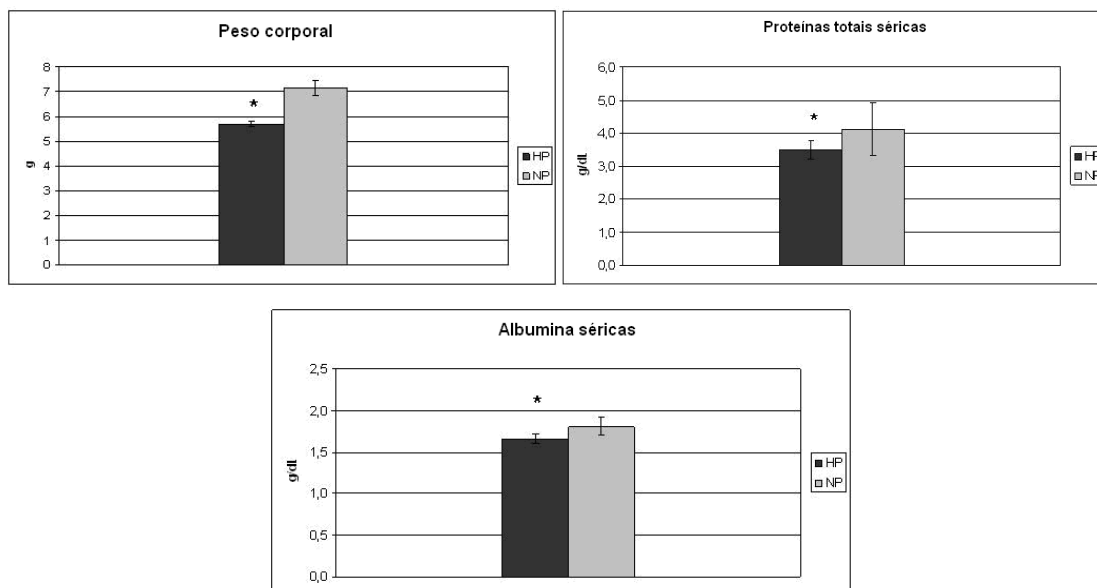


Figura 1. Peso corporal, proteínas totais e albumina sérica dos recém nascidos. Resultados expressos como média±desvio padrão de 8 animais por grupo. HP: hipoprotéico; NP: normoprotéico.

* Diferença significativa em relação ao grupo NP pelo teste t de Student ($p < 0,05$).

Resultados semelhantes aos obtidos ao nascimento foram observados ao desmame (tabela 2 e figura 2). Os ratos HP mostraram redução de peso corporal e de proteínas totais e albumina séricas. Além disso, ao desmame os ratos HP mostraram aumentos da glicemia comparada ao NP (tabela 2 e figura 2).

Tabela 2: Peso corporal (g), glicose (mg/dL), proteínas totais (g/dL) e albumina (g/dL) séricos ao desmame (21 dias)

Parâmetros	HP	NP
Peso corporal	22,5±4,7*	56,4±3,8
Glicose sérica	96,8±12,7*	76,3±5,3
Proteínas totais séricas	4,2±0,1*	4,7±0,1
Albumina sérica	3,8±0,1*	4,0±0,1

Resultados expressos como média±desvio padrão de 7 animais por grupo

HP: hipoprotéico; NP: normoprotéico.

*diferença significativa entre grupos pelo Test-t de Student ($p<0,05$)

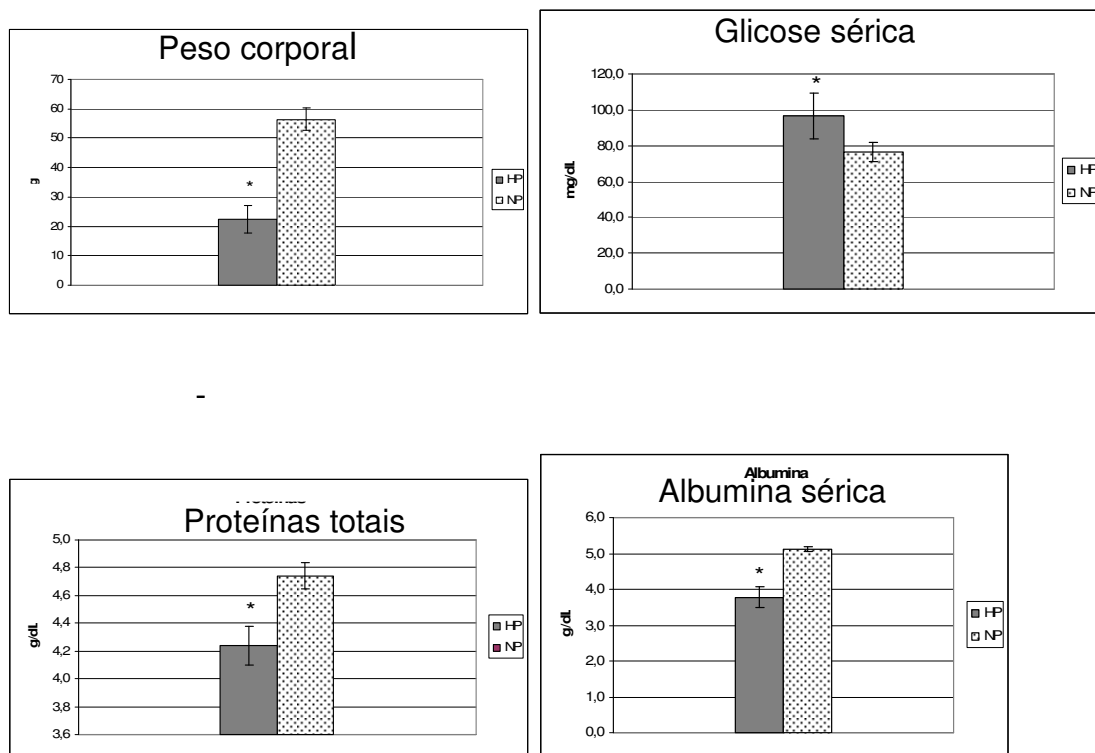


Figura 2. Peso corporal (g) e glicose, proteínas totais e albumina séricos ao desmame (21 dias). Resultados expressos como média±desvio padrão de 7 animais por grupo HP: hipoprotéico; NP: normoprotéico. * Diferença significativa em relação ao grupo NP, teste t ($p < 0,05$).

Na tabela 3 e figura 3 acham-se descritos os resultados referentes ao peso corporal e área sob a curva de evolução do peso corporal avaliados do desmame ao final do experimento. Foram encontrados diferenças estatisticamente significantes entre todos os grupos com maior valor da área sob a curva no grupo NP em comparação aos demais, e menor valor no grupo HP em comparação aos demais.

Tabela 3: Evolução do peso corporal (g), área sob a curva (gx7 semanas) da evolução ponderal dos ratos do desmame (21 dias) ao final do experimento.

Semanas	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
1	22,5±4,7	22,7±3,2	20,7±2,7	56,4±3,8
2	34,4±9,2	61,5±9,1	57,9±8,7	57,9±8,7
3	41,3±12,5	99,5±13,3	88,5±11,8	154,5±16,0
4	45,5±14,4	136,9±18,3	123,0±15,3	201,9±17,8
5	48,5±16,6	170,9±22,3	148,9±17,9	248,5±24,9
6	51,8±18,3	195,7±20,6	172,5±21,6	264,9±29,7
7	56,1±22,5	222,2±22,0	180,6±23,6	286,4±33,7
Área sob a curva	260,64±69,8 ^a	786,9±84,1 ^b	691,38±75,9 ^c	1154,5±110 ^d

Resultados expressos como média ± desvio padrão de 20 animais por grupo HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico normoprotéico treinado; NP: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

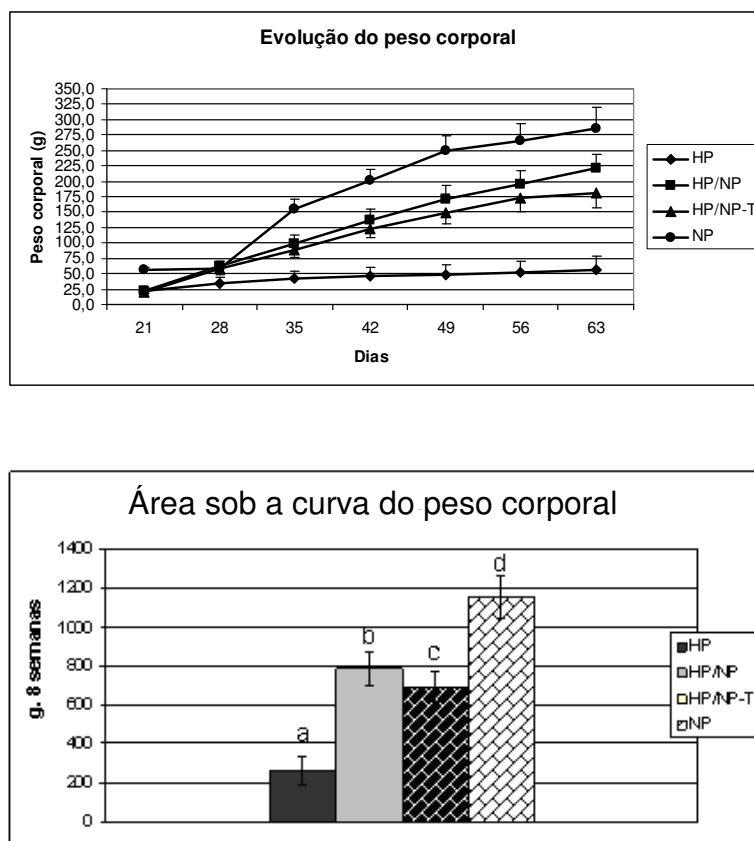


Figura 3: Área sob a curva de evolução ponderal dos ratos ao desmame (21 dias) ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 20 animais por grupo HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; NP: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

Na tabela 4 e figura 4 observam-se os resultados referentes aos dados do comprimento focinho-ânus dos ratos e área sob a curva de evolução do comprimento do desmame ao final do experimento. Foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre todos os grupos. O grupo HP apresentou os menores valores, enquanto que o grupo NP, os maiores.

Tabela 4: Evolução do comprimento focinho-ânus (cm) dos ratos do desmame (21 dias) ao final do experimento.

Semanas	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
1	9,2±0,8	9,1±0,6	8,8±0,6	11,9±0,5
2	10±0,9	12,4±0,6	12,2±0,7	12,2±0,7
3	11,5±1,1	15,4±0,9	14,5±0,8	18±0,8
4	11,8±1,5	16,8±0,9	16,5±0,8	19,4±0,8
5	12,1±1,4	17,8±0,9	17,6±0,9	20,2±0,9
6	12,3±1,5	18,3±1,1	18,2±0,8	20,8±1,1
7	12,7±1,9	19,5±1,0	18,9±1,0	21±0,9
8	12,7±1,5	19,5±0,8	18,5±0,9	21,2±0,8
Área sob a curva	68,6±6,30 ^a	95,41±3,64 ^{bc}	92,93±3,54 ^c	110,51±3,50 ^d

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo

HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

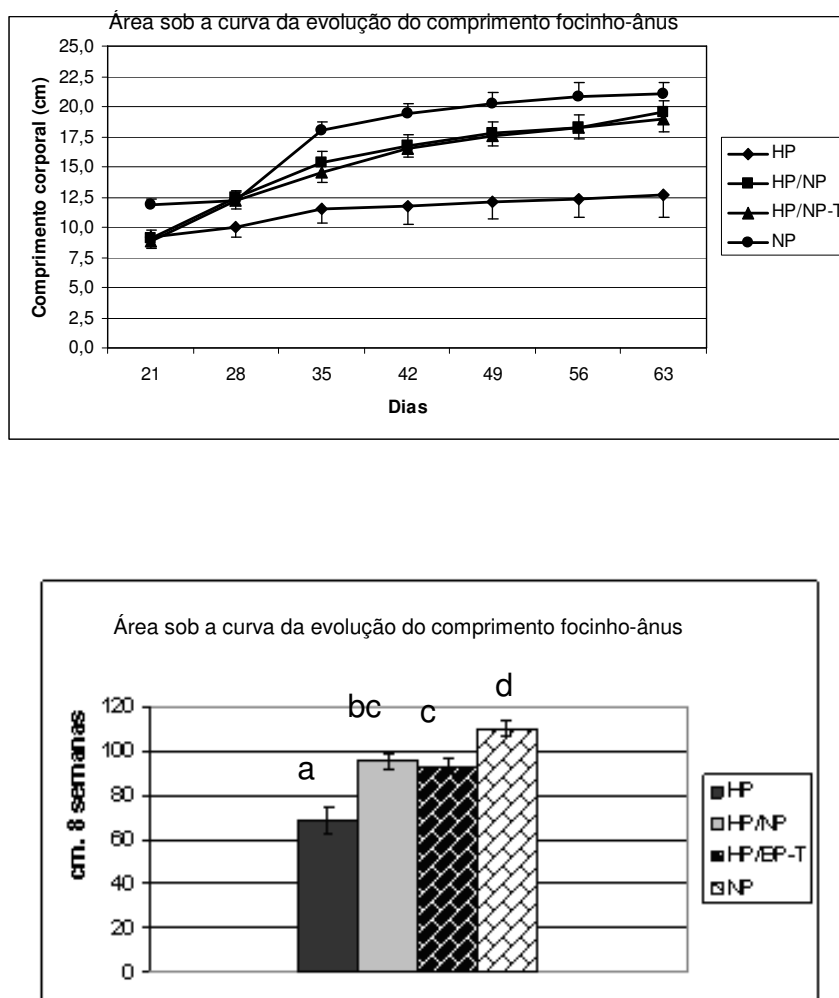


Figura 4. Evolução do comprimento focinho-ânus a área sob a curva de evolução do comprimento ao desmame (21 dias) ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 20 animais por grupo HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; NP: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

A tabela 5 e figura 5 mostra os resultados relativos à ingestão alimentar e área sob a curva dos ratos do desmame ao final do experimento. Foram detectadas diferenças no grupo HP, onde a área se mostrou maior, em relação aos demais grupos.

Tabela 5: Evolução ingestão alimentar (g/ 100 g de peso corporal) e área sob a curva dos ratos ao desmame (21 dias) ao final do experimento.

Semanas	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
1	34,9±8,7	37,8±6,9	29,1±5,4	21,7±1,1
2	33,2±17,3	23,9±2,9	29,4±14,4	18,9±4,5
3	26,5±4,6	17,9±4,3	17,1±2,6	16,1±1,4
4	15,1±9,4	12,2±1,3	12,1±0,6	12,6±2,5
5	13,2±3,0	9,9±3,1	10,8±2,1	6,9±1,4
6	19,2±7,9	10,8±1,6	9,2±1,6	8,4±0,7
7	19,5±10,3	3,2±0,6	3,2±0,6	6,9±2,1
Área sob a curva	134,5±28,5 ^a	97,2±5,4 ^b	95,1±18,5 ^b	77,3±8,6 ^b

Resultados expressos como média±desvio padrão de 20 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA (p<0,05).

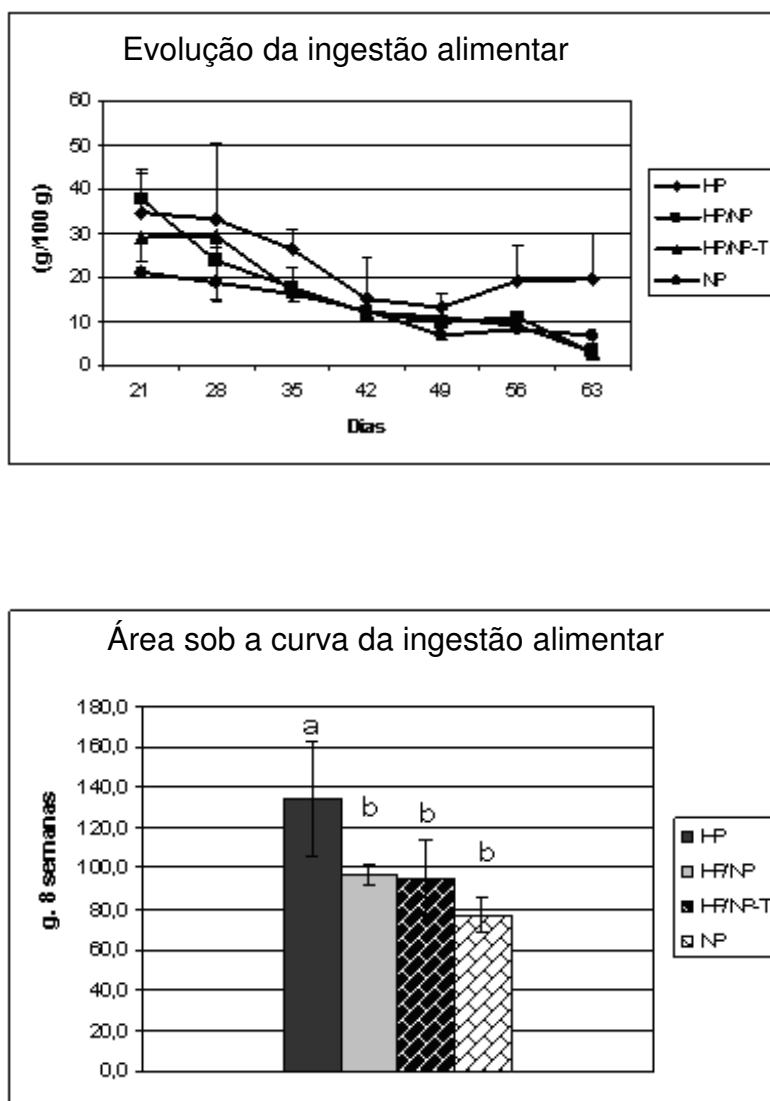


Figura 5: Evolução ingestão alimentar e área sob a curva dos ratos ao desmame (21 dias) ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 20 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

Na tabela 6 e figura 6 acham-se os resultados referentes à glicose sérica e área sob a curva de glicose sérica no GTT. Não houve diferenças significativas entre os grupos no final do experimento.

Tabela 6: Glicose sérica (mg/dL) e área sob a curva de glicose sérica (mg/dL, 120 minutos) durante teste de tolerância à glicose ao final do experimento.

Tempo	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
0	82±13	66±11	68±8	67±13
30	92±19	93±12	77±23	92±12
60	83±20	84±22	78±15	89±18
120	82±10	78±16	75±31	83±32
Área sob a curva	8800±2658	9876±1443	8556±2311	10280±1495

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

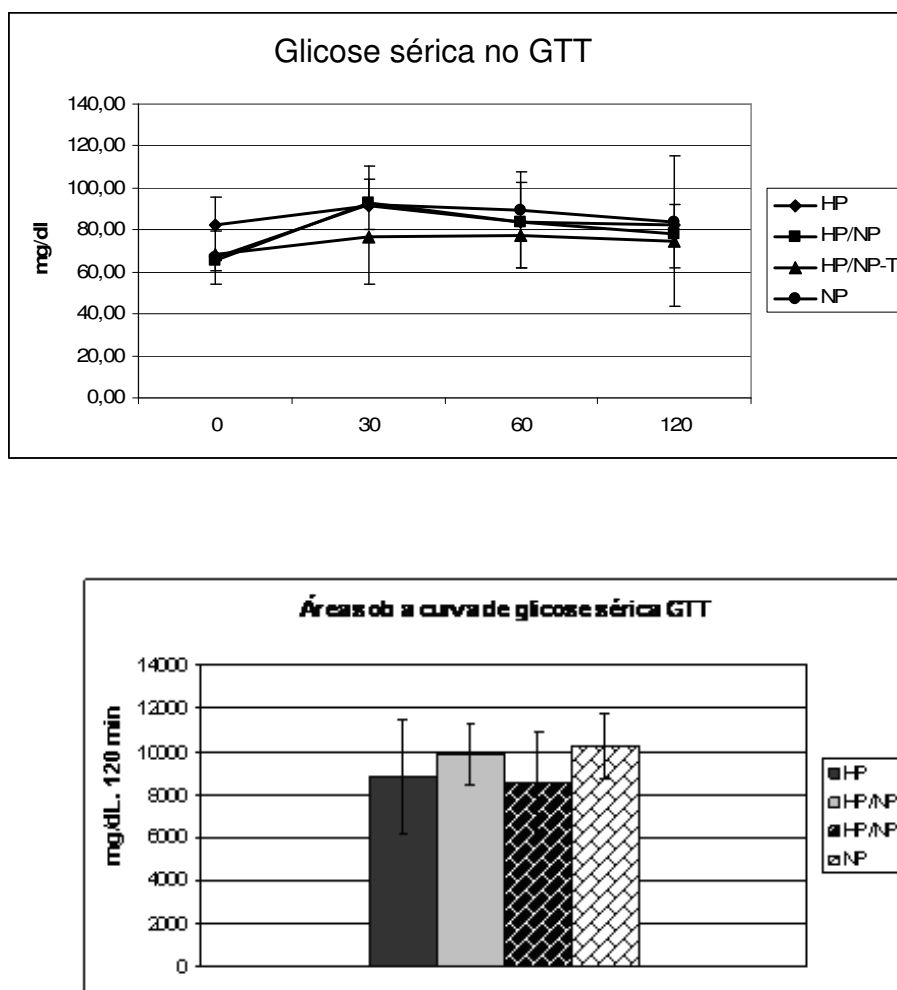


Figura 6: Glicose sérica e área sob a curva de glicose sérica durante teste de tolerância à glicose (GTT) ao final do experimento.

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

Na tabela 7 e figura 7 acham-se descritos os resultados relativos à glicose sérica e taxa de remoção da glicose (KITTT) no teste de tolerância à insulina (ITT) ao final do experimento. O KITTT do grupo HP, mostrou-se elevado em comparação aos demais.

Tabela 7: Glicose sérica (mg/dL) e taxa de remoção da glicose- KITTT (%/min) durante teste de tolerância à insulina do final do experimento.

Tempo	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
0	90±6	93±14	79±22	95±24
30	48±13	72±17	64±20	72±11
60	34±24	60±12	49±13	75±25
120	72±19	81±12	56±10	76±24
KITTT	1,90±0,62 ^a	0,96±0,34 ^b	0,89±0,67 ^b	1,21±0,47 ^b

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pelo ANOVA (p<0,05).

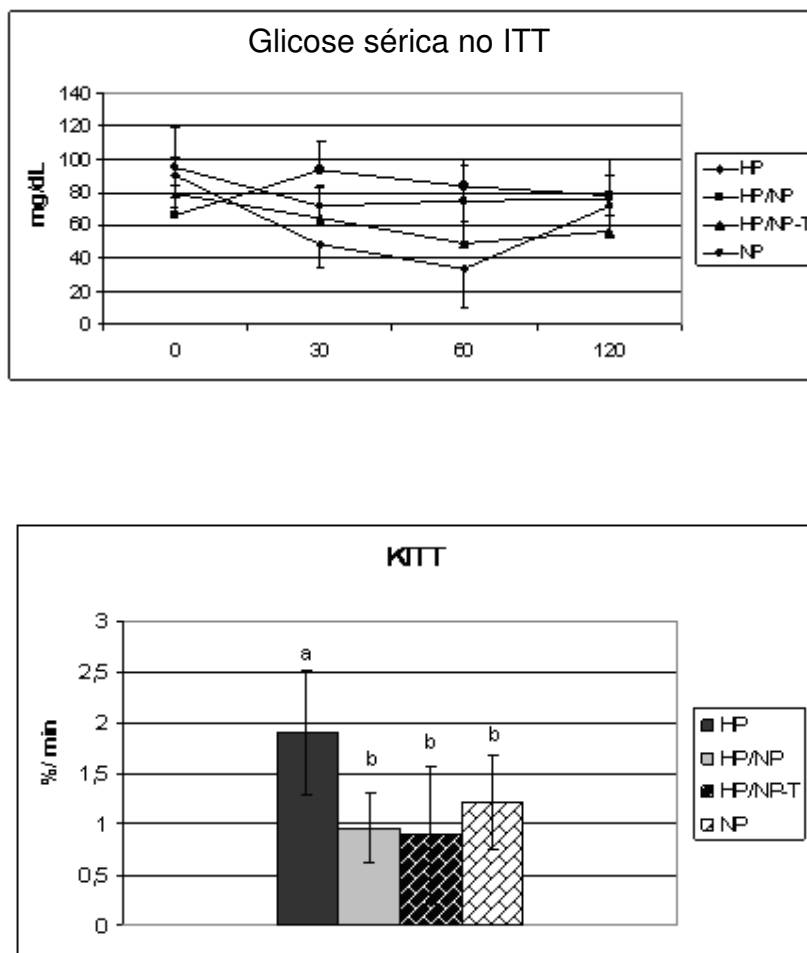


Figura 7: Taxa de remoção da glicose – KITT durante teste de tolerância à insulina (ITT) ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

A Tabela 8 e a figura 8 mostram as concentrações de lactato teste de esforço realizados ao final do experimento bem como os valores médios de estabilização do lactato durante o teste. Os ratos HP mostraram menores valores de lactecemia de estabilização durante o teste.

Tabela 8: Lactato sanguíneo (mmol/L) durante teste de esforço 5% ao final do experimento (70 dias).

Tempo	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
0	0,87±0,27	0,53±0,23	0,54±0,37	0,62±0,48
5	2,85±1,92	2,98±1,47	3,01±0,69	3,01±0,70
10	2,49±1,47	3,06±0,71	3,41±1,06	3,10±0,52
15	2,26±0,32	3,43±0,84	3,45±1,15	3,34±0,92
20	2,04±0,89	3,38±1,07	3,67±1,36	2,87±0,86
Média de estabilização	2,3±0,6 ^a	3,4±0,2 ^b	3,5±0,2 ^b	3,1±0,2 ^b

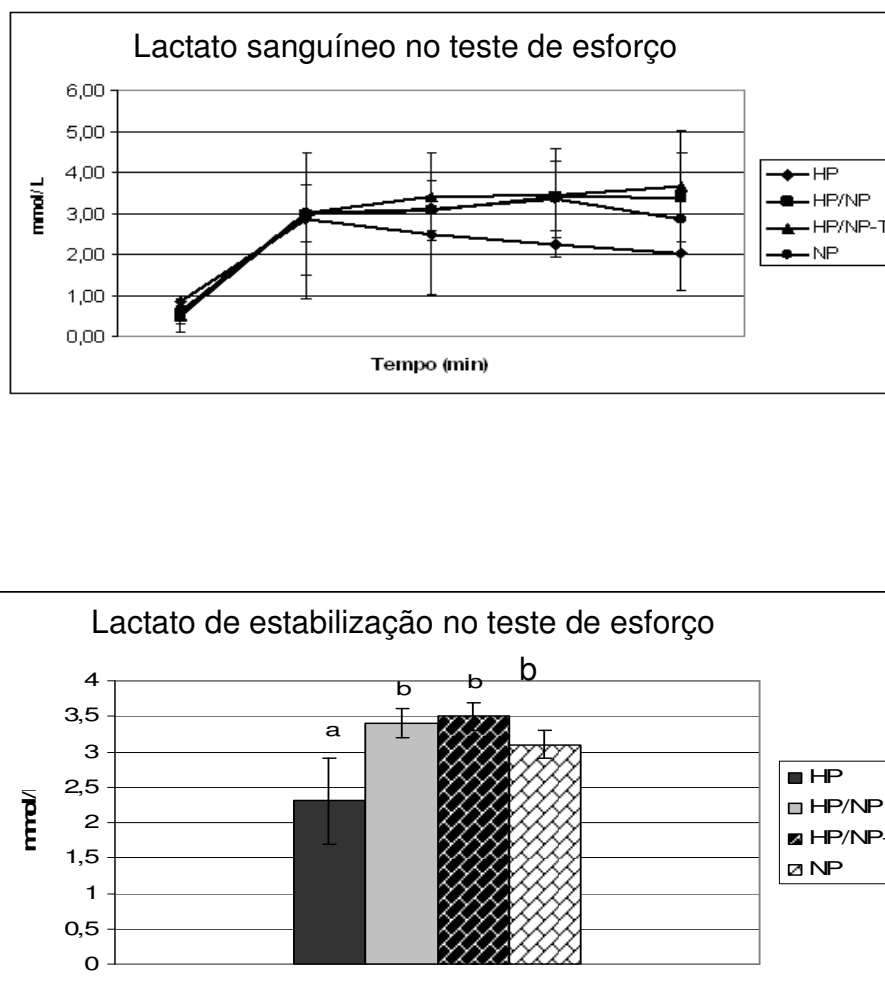


Figura 8: Lactato sanguíneo durante teste de esforço ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

A tabela 9 e figura 9 mostram-se os resultados relativos a glicose, insulina, ácidos graxos livres (AGL), proteínas totais e albumina séricos ao final do experimento. A insulina mostrou-se significativamente maior no grupo NP em comparação aos demais grupos. Não foram detectadas diferenças entre os grupos quanto a glicose e AGL. Proteínas totais e albumina foram reduzidas no grupo HP em relação aos demais.

Tabela 9: Glicose (mg/dL), insulina (ng/mL), ácidos graxos livres (μ Eq/l), proteínas totais (g/dL) e albumina (g/dL) ao final do experimento.

Parâmetros	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Glicose	102,71 $\pm$ 15,3	128,80 $\pm$ 26,8	126,49 $\pm$ 23,0	112,66 $\pm$ 21,5
Insulina	1863,6 $\pm$ 284,3 ^a	1608,6 $\pm$ 284,3 ^a	1255,5 $\pm$ 164,5 ^a	3366,8 $\pm$ 651,2 ^b
AGL	331 $\pm$ 188,5	568,9 $\pm$ 311,8	410 $\pm$ 153	557 $\pm$ 192
Proteínas totais	5,94 $\pm$ 0,4 ^a	7,0 $\pm$ 0,2 ^b	6,78 $\pm$ 0,6 ^b	6,89 $\pm$ 0,4 ^b
Albumina	4,10 $\pm$ 0,59 ^a	5,73 $\pm$ 0,6 ^b	5,3 $\pm$ 0,7 ^b	5,34 $\pm$ 0,5 ^b

Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo
 HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; NP: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

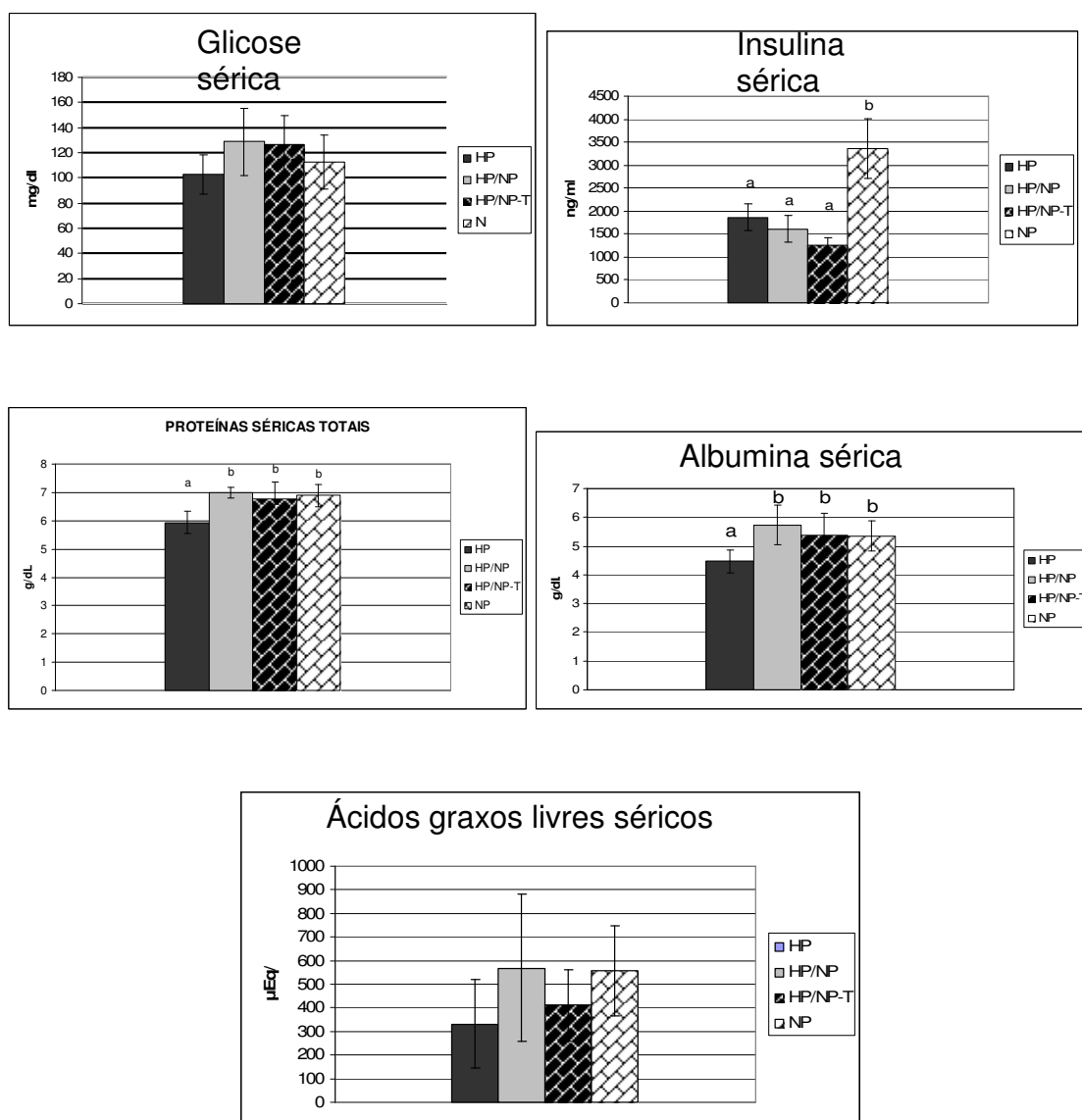


Figura 9: Glicose, insulina, ácidos graxos livres, proteínas totais e albumina sérica ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; NP: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

A tabela 10 e figura 10 mostram os resultados referentes ao peso do tecido adiposo mesentérico, retroperitoneal e subcutâneo ao final do experimento. Para o tecido adiposo mesentérico não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Já para o tecido adiposo retroperitoneal, os grupos HP e NP mostraram valores maiores comparados aos HP/NP e HP/NP-T. No tecido adiposo subcutâneo, o grupo HP mostrou maiores valores em relação a todos os outros grupos.

Tabela 10: Peso do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea (g/100 g de peso corporal) ao final do experimento (70 dias).

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Mesentérica	0,42±0,14	*	0,16±0,07	0,45±0,22
Retroperitoneal	0,63±0,12 ^a	0,26±0,08 ^b	0,16±0,11 ^b	0,64±0,23 ^a
Subcutâneo	0,60±0,29 ^a	0,32±0,08 ^b	0,29±0,09 ^b	0,41±0,15 ^b

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$). * Não foi possível a realização da dosagem devido a falta de tecido adiposo nesses animais. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

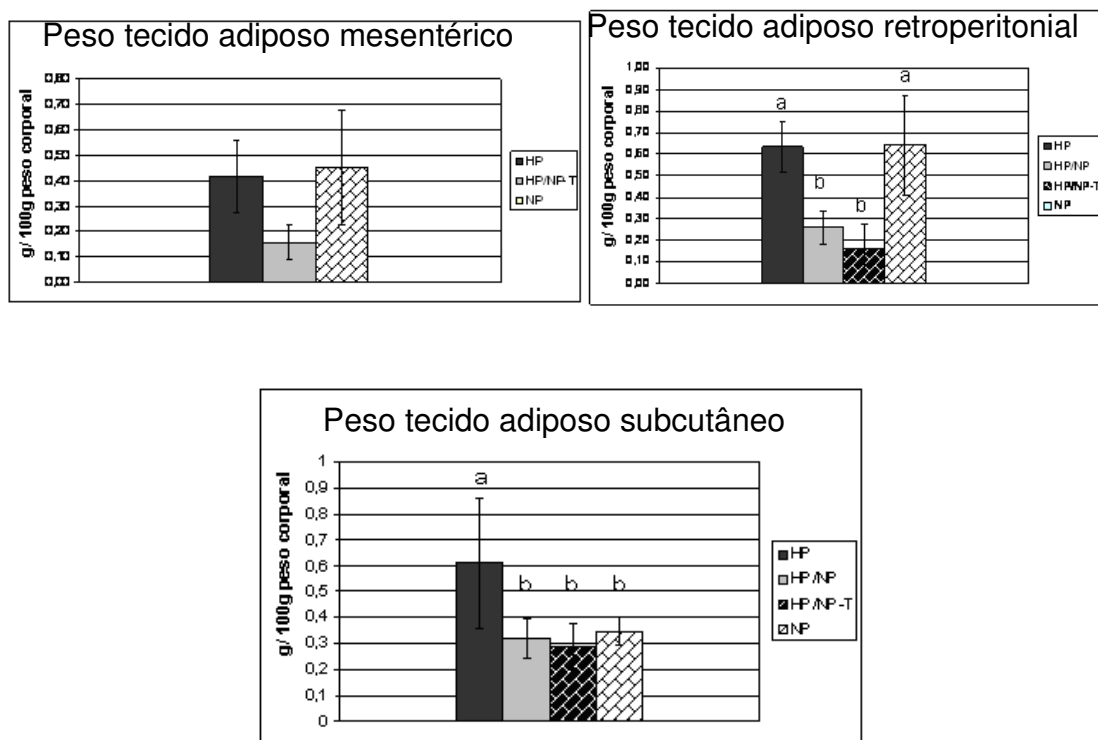


Figura 10: Peso do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

Na tabela 11 e figura 11 acham-se descritos os resultados relativos à concentração de triglicerídeos no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento. Não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhum caso.

Tabela 11: Concentração de triglicerídeos (mg/100mg) do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Mesentérico	8,8±2,8	14,4±5,1	8,4±1,6	18,2±9,0
Retroperitoneal	7,6±2,5	8,3±3,2	11,8±3,9	5,9±1,1
Subcutâneo	9,3±2,6	6,9±0,4	11,7±3,7	7,4±2,9

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

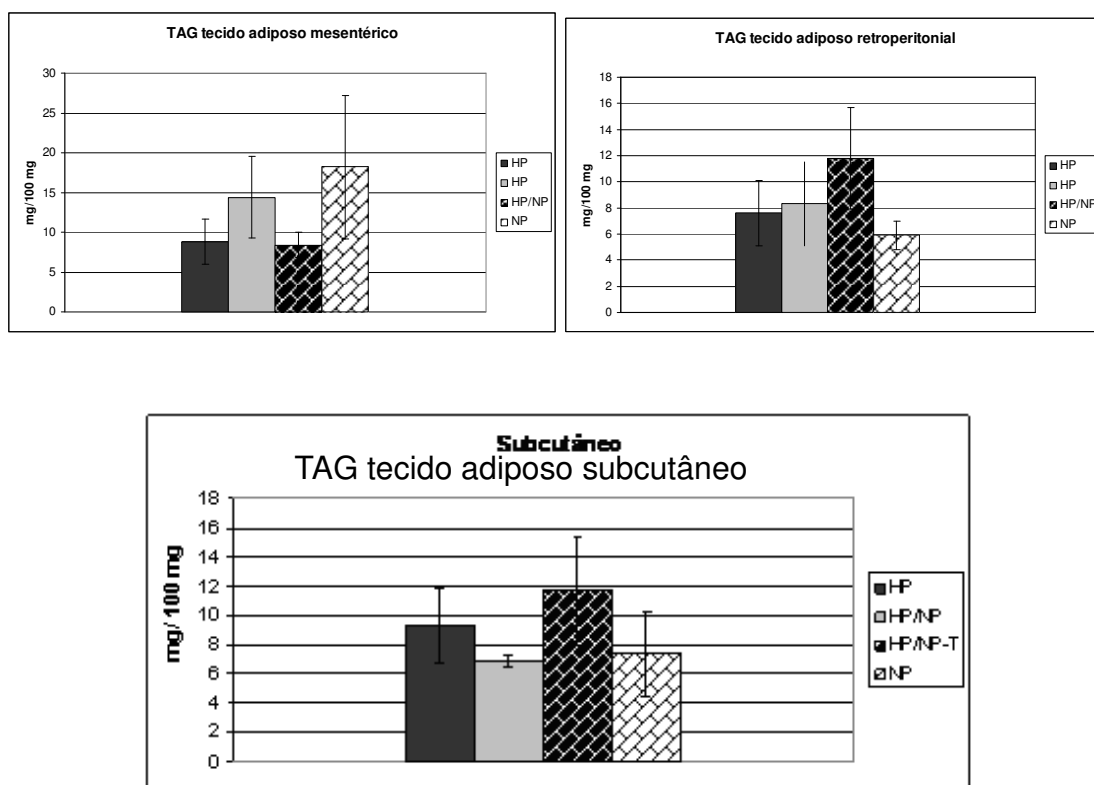


Figura 11; Concentrações de triglicerídeos (TAG) do tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

Na tabela 12 e figura 12 estão descritos os resultados referentes à concentração de triglicerídeos do coração, fígado, gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento. Coração, gastrocnêmio e sóleo não apresentaram diferenças estatisticamente significante entre os grupos. Já no fígado o grupo HP apresentou menores valores comparados aos grupos HP/NP e HP/NP-T.

Tabela 12: Concentração de triglicerídeos no coração, fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo (mg/100mg de tecido) ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Coração	3,1±0,9	2,7±0,8	3,3±0,9	2,4±0,4
Fígado	5,5±1,4 ^a	10,3±2,5 ^b	8,0±2,1 ^c	6,0±2,0 ^a
Gastrocnêmico	4,5±2,9	3,4±1,6	2,3±0,7	4,1±1,2
Sóleo	1,3±0,4	1,8±1,0	1,6±1,4	1,6±0,7

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo.

HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA (p<0,05).

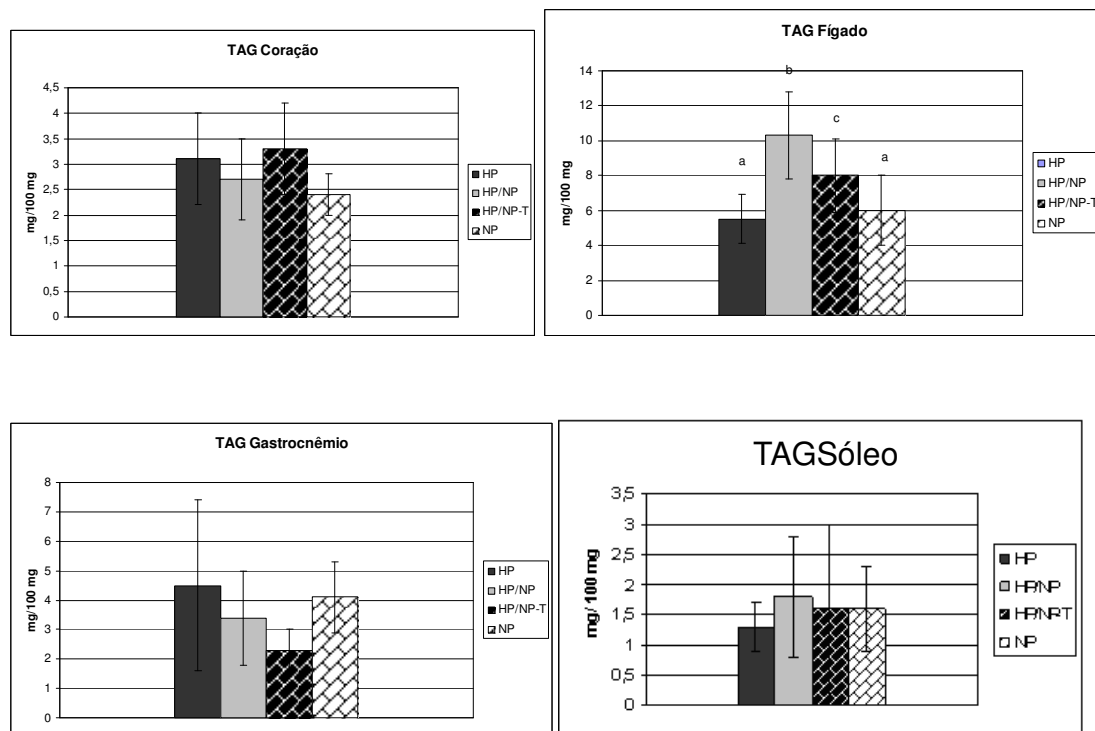


Figura 12: Concentração de triglicerídeos (TAG) no coração, no fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

Na tabela 13 e figura 13 mostram as concentrações de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retriperitonal e subcutâneo ao final do experimento. Para todos os tecidos analisados não houve diferenças significantes entre os grupos.

Tabela 13: Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (nmol/g) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitonal e subcutânea ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Mesentérico	31,0±7,4	53,2±19,3		23,74±9,13
Retroperitonal	23,5±2,98	29,47±13,45	21,0±5,48	19,9±4,9
Subcutâneo	28,3±8,62	24,3±10,5	17,9±5,2	21,3±4,4

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. * Não foi possível a dosagem por problemas técnicos.

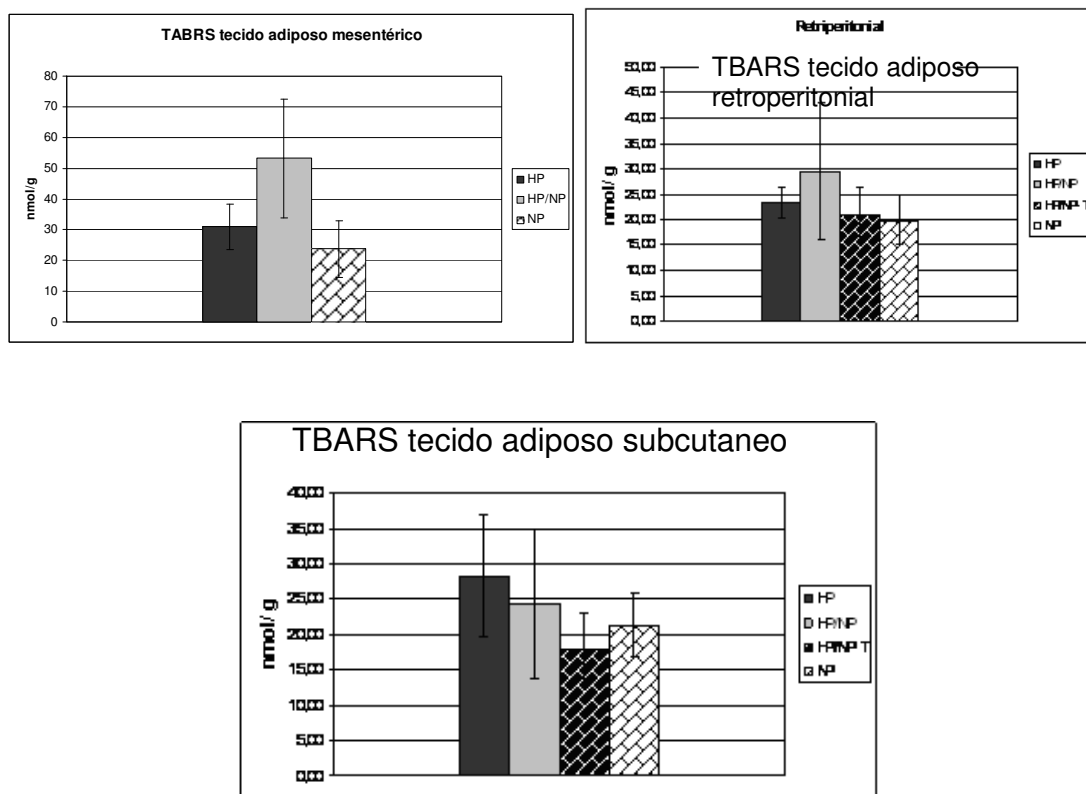


Figura 13: Concentração de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea ao final do experimento.

Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico

Na tabela 14 e figura 14 acham-se os resultados relativos aos (TBARS) no coração, fígado, músculo sóleo e no soro ao final do experimento. Não foram constatadas diferenças significantes entre os grupos em nenhum tecido.

Tabela 14: Concentração de substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no coração, no fígado, no músculo sóleo e no soro ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Coração	0,7±0,1	0,8±0,1	0,9±0,09	0,7±0,07
Fígado	0,51±0,21	0,66±0,31	0,56±0,22	0,64±0,18
Sóleo	0,25±0,16	0,22±0,14	0,28±0,10	0,23±0,04
Soro	15,19±0,70	15,48±1,4	16,57±2,06	17,07±1,81

Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoproteico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p<0,05$).

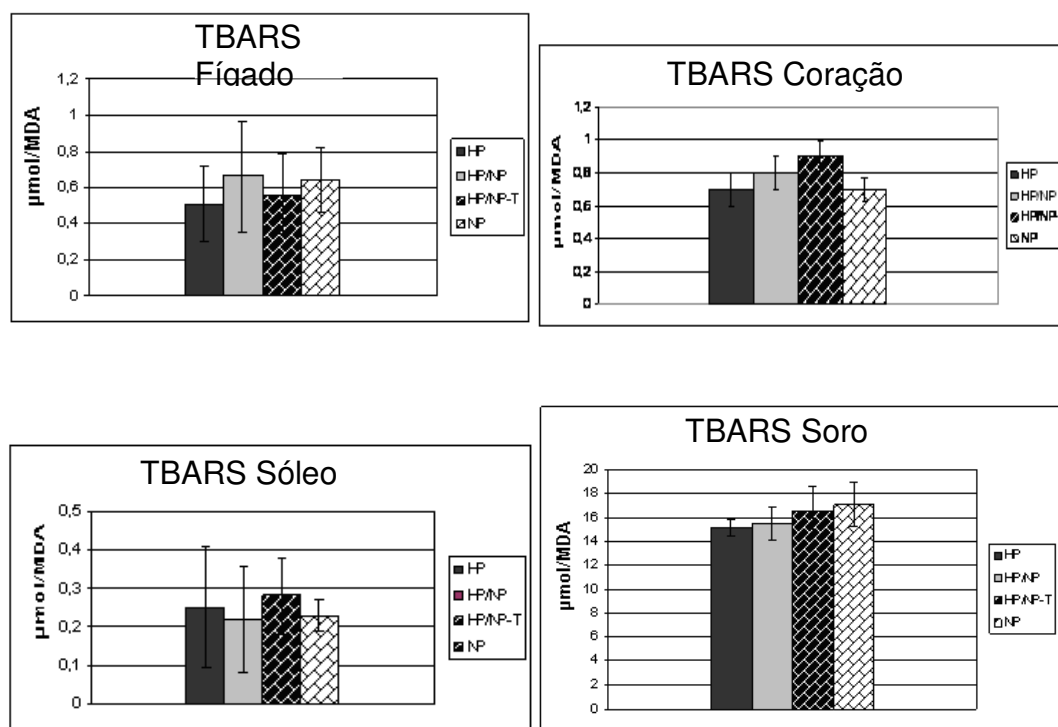


Figura 14: Concentração de substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no coração, no fígado, no músculo sóleo e no soro ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo. MD= malondialdeído. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico. Letras diferentes indicam valores diferentes pela ANOVA ($p < 0,05$).

A Tabela 15 e Figura 15 resumem os resultados referentes aos valores de captação de glicose pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico ao final do experimento. No músculo sóleo não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Já para o tecido adiposo a captação de glicose apresentou significativamente maior no grupo HP, HP/NP e HP/NP-T em comparação ao controle.

Tabela 15: Captação de glicose ($\mu\text{mol/g.h}$) pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Sóleo	0,48 $\pm$ 0,26	0,35 $\pm$ 0,12	0,37 $\pm$ 0,14	0,27 $\pm$ 0,03
Mesentérico	0,82 $\pm$ 0,29 ^a	0,96 $\pm$ 0,37 ^a	0,91 $\pm$ 0,26 ^a	0,51 $\pm$ 0,18 ^b

Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

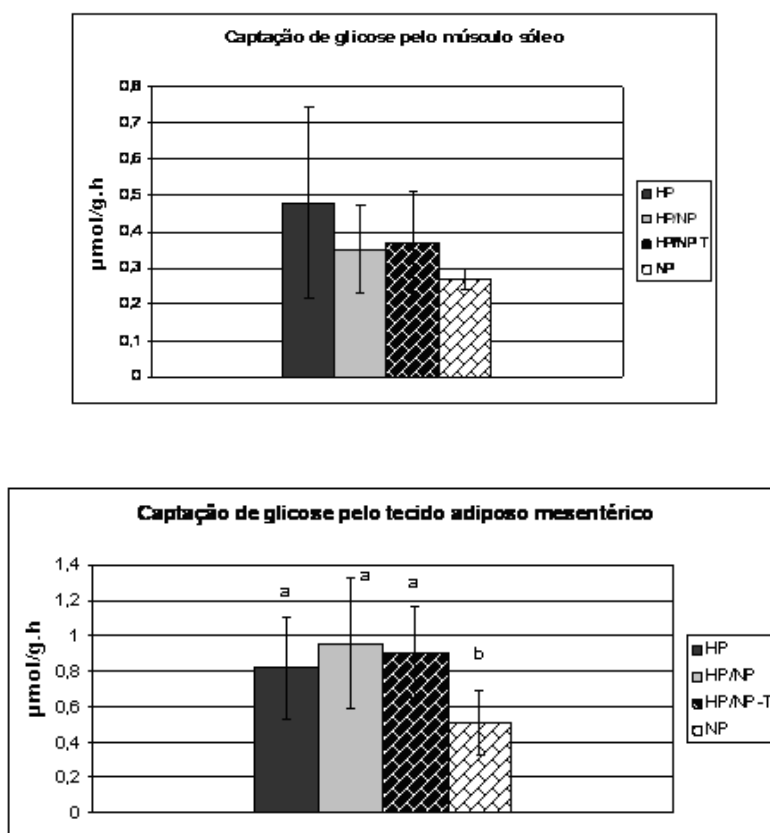


Figura 15: Captação de glicose pelo músculo sóleo e pelo tecido adiposo mesentérico ao final do experimento. Resultados expressos como média±desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T:hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

A tabela 16 e Figura 16 contém dados referentes à concentração de glicogênio no coração, no fígado e no músculo gastrocnêmio e sóleo. Não houve diferenças entre os grupos.

Tabela 16: Concentração de glicogênio (g/100g) no coração, no fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento.

	HP	HP/NP	HP/NP-T	NP
Coração	1,8±0,5	1,7±1,0	1,8±1,1	1,8±0,9
Fígado	1,83±0,78	1,12±0,64	1,21±0,57	1,28±0,85
Gastrocnêmico	0,14±0,02	0,11±0,04	0,13±0,05	0,11±0,03
Sóleo	0,51±0,12	0,42±0,05	0,43±0,16	0,42±0,08

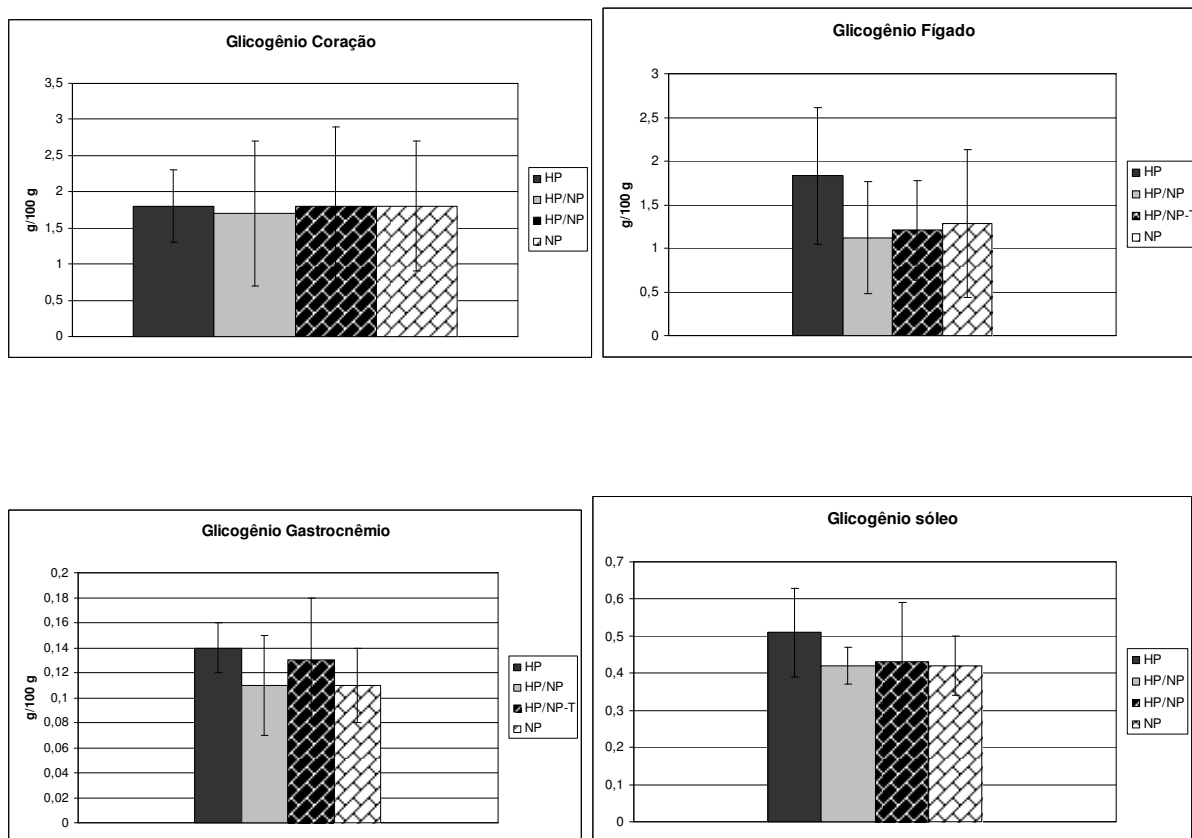


Figura 16: Concentração de glicogênio (g/100g) no fígado, no coração e nos músculos gastrocnêmio e sóleo ao final do experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão de 10 animais por grupo. HP: hipoprotéico; HP/NP: hipoprotéico/normoprotéico; HP/NP-T: hipoprotéico/normoprotéico treinado; N: normoprotéico.

6.0- DISCUSSÃO

=====

Os resultados do presente estudo referentes ao peso corporal, proteínas totais séricas e albumina ao nascimento demonstram claramente a instalação da desnutrição nos animais. O peso corporal dos ratos HP foi significativamente menor que no grupo NP indicando o estabelecimento da desnutrição intra-uterina (KANAREK et al., 1986; OKITOLONDA et al., 1987; LATORRACA, 1998). O baixo peso ao nascer do grupo HP se deve à restrição na ingestão de proteínas a partir da dieta pelas mães durante a fase fetal. Isso faz com que haja um comprometimento do metabolismo protéico desses animais, e consequentemente retardo do desenvolvimento e do crescimento (KANAREK, 1986; OKITOLONDA et al., 1987; LATORRACA, 1998).

As proteínas séricas e a albumina também mostraram reduzidas ao nascimento no grupo HP em comparação ao grupo NP corroborando com estudos anteriores (KHARDORI et al., 1980; CLAEYSSSENS et al., 1990; QURESHI et al., 2001). Sabidamente as proteínas apresentam-se diminuídas em casos de síndrome nefrótica, hiperhidratação, queimaduras severas, insuficiência renal, distúrbios da síntese protéica, síndrome da má absorção e desnutrição. Na desnutrição, tem sido observado que a concentração total de proteína diminui provavelmente devido à diminuição na albumina sérica (BALDIJAO et al., 1976).

A albumina é a fração protéica que está presente em maior concentração e que representa cerca de 50% das proteínas séricas totais (BAERTLI e tal., 1974). A

albumina é sintetizada no fígado e tem função importante na pressão osmótica do plasma e no transporte de substâncias. As concentrações de albumina ficam diminuídas em situações de estresse e catabolismo, como as geradas pela desnutrição. A diminuição das concentrações de albumina por diminuição da síntese, por aumento do catabolismo ou ambos, leva ao déficit oncótico, que produz edema e diversas outras alterações fisiológicas (ERSTAD, 1999) . Contudo, aparentemente, no presente estudo, os ratos submetidos à restrição protéica não mostraram edema. Estudos anteriores com ratos deficientes em proteína também não encontraram edema (LATORRACA et al., 1998). Um elegante estudo demonstrou um aumento do risco de morte entre 24 e 56% , a cada decréscimo de 2,5g/dL na albuminemia (ALDERSON et al., 2005).

Resultados semelhantes observados no nascimento foram encontrados nos ratos ao desmame (21 dias) com redução significativa nas variáveis proteínas totais e albumina. Além disso, a glicose mostrou-se significativamente maior no grupo desnutrido em comparação ao grupo controle. Os resultados encontrados quanto à glicemia neste período do presente estudo contrastam com a literatura (WHITEHEAD; HARLAND, 1966; KHARDORI, 1980). Provavelmente a discrepância seja devido ao estado alimentado dos ratos no dia anterior ao sacrifício, o que pode ter interferido nos valores dos níveis de glicose séricos. Ao final do experimento (70 dias) não houve diferenças significativas na glicose sérica entre os grupos analisados (HP, HP/NP, HP/NP-T, NP).

Os dados de estudos prévios mostram que os valores de ácidos graxos livres tendem a ser menores em animais submetidos precocemente à dieta hipoprotéica (LOPEZ-PEDROSA et al, 1998; SOLIMAN et al., 2000). Alguns fatores contribuem para tais deficiências como defeitos na absorção e inadequada utilização dos lipídios, deficiência na síntese ou aumento da degradação oxidativa de ácidos graxos (HOUSSAINI et al., 1999). No entanto não houve alterações estatisticamente significante em relação aos ácidos graxos no presente estudo ao final do experimento.

Aos 70 dias, os ratos HP mantiveram características comumente encontradas na desnutrição infantil tipo Kwashiorkor, tais como hipoproteïnemia e hipoalbuminemia (TORUN; CHEW, 1994).

Foi observada também menor concentração sérica de insulina nos animais HP em comparação ao grupo NP. A desnutrição pode causar alterações morfofuncionais no tecido pancreático, acarretando defeitos na secreção da insulina. Ocorre hipertrofia inicial das ilhotas que é substituída por atrofia gradual ao longo da exposição do déficit de proteína. Além disso, não só o volume das células beta é reduzida mas também o número das células beta por ilhota também (MELLO & VOLTARELLI, 2008). Do ponto de vista fisiológico as ilhotas pancreáticas se tornam defeituosas em animais desnutridos (RAO, 1988). Nosso grupo ainda verificou que a secreção da insulina induzida por glicose estava reduzida nos animais desnutridos através da administração de diferentes doses da concentração de glicose (2.8 até 33.4 mmol/L) (CARNEIRO et al., 1995). Isso concorre para que os animais HP mostrem reduzida concentrações de insulina sérica.

Em relação ao peso corporal ao final do experimento, os resultados do presente estudo estão de acordo com a literatura. O menor ganho de peso constatado pela área sob a curva do peso corporal foi do HP, como era o esperado. A desnutrição acarreta prejuízos na função e na morfologia do pâncreas exócrino e no epitélio entérico, promovendo efeitos deletérios sobre a absorção de nutrientes (Torun & Chew, 1994). Dessa forma, conseqüentemente ocorre retardo do crescimento e redução do aproveitamento alimentar (MANZANO, 2001). Vale ressaltar que a recuperação nutricional no grupo HP/NP conseguiu restaurar apenas parcialmente o peso corporal aos níveis controle, pois este foi significativamente menor do que no grupo NP. Foi observado um menor peso do grupo HP/NP-T em relação ao HP/NP. Atribuímos esse menor peso ao efeito do exercício físico. Esse resultado aponta para um caminho benéfico do exercício na redução da gordura, levando melhoria da saúde. No contexto do treinamento físico existem diferentes métodos que podem ser aplicados visando diferentes adaptações específicas. Diferentes protocolos e intensidades poderiam ser combinados para obter uma melhor resposta. Por exemplo, o treinamento de força seria interessante, pois um treinamento de maior intensidade promove aumento da massa muscular. A periodização ondulatoria seria também interessante, pois já se sabe que alterações na intensidade e volume do treinamento são essenciais para que adaptações sejam aceleradas. Por fim, o exercício em esteira poderia ser importante, pois já foi

demonstrado efeitos positivos na intensidade da máxima fase estável de lactato em camundongos com insuficiência cardíaca. Assim, estudos adicionais são necessários para encontrar um protocolo de exercício adequado ao estado de desnutrição e recuperação nutricional, visando obtenção de efeitos benéficos.

No tocante ao comprimento corporal, foram observadas ao final do experimento, diferenças significativas entre os grupos. O grupo HP teve menor crescimento linear em comparação aos demais grupos. Não foram constatadas diferenças entre os grupos HP/NP e HP/NP-T. Sabe-se que o crescimento linear é afetado pela privação protéica o que acarreta efeitos deletérios sobre o organismo (OKITOLONDA et al., 1987; CLAYENSSENS et al., 1990; SHILS, 1994). Sugere-se que a dieta hipoprotéica leve a perturbação do processo de *turnover* protéico (Lancha Jr, 2009). Apesar de não termos avaliado hormônios importantes no crescimento como GH, sugere-se que a diminuição desse hormônio tenha influenciado no comprimento desses animais (MUAKU et al., 1997;). O treinamento físico não promoveu estímulo do crescimento durante a recuperação nutricional, corroborando com alguns estudos prévios de nosso grupo (ROCHA, 1997). Isso sustenta a necessidade de estudos adicionais para o estabelecimento de protocolos de exercícios adaptados à desnutrição e recuperação nutricional.

A ingestão alimentar se manifestou de forma interessante. Os animais HP tiveram um aumento significativo da ingestão em comparação aos demais grupos. Evidências apontam que o controle da ingestão alimentar é mediado por vias neuroendócrinas. Assim, potentes hormônios orexígenos e anorexígenos são capazes de modular a fome (KLOK et al., 2007; CHAPTINI; PEIKIN, 2008). Apesar de não termos analisados o perfil desses hormônios alguns estudos mostram que na desnutrição ocorre um desbalanço. Esses dados referentes à ingestão alimentar confirmam resultados anteriores de nosso grupo que observaram aumento da ingestão alimentar (GOBATTO, 1993). A provável produção aumentada do neurotransmissor neuropeptídeo Y (NPY) pode ser uma das explicações. Vale ressaltar, que esse neurotransmissor possui potente efeito de estimulação central do apetite (GOBATTO, 1993).

Alguns estudos mostraram que a dieta hipoprotéica leva a uma maior ingestão de alimento (DESCHEPPER; GROOTE, 1995; WHITE et al., 1994). Já

outros estudos observaram menor ingestão (BECK, 1984; MERCER et al., 1994). Tem sido sugerido que animais desnutridos em fase de crescimento aumentam a ingestão alimentar com o propósito de alcançar o requerimento protéico e o crescimento da massa magra, no entanto acabam desenvolvendo acúmulo de gordura pelo excesso de armazenamento energético (DU, 2000). Parece haver uma relação da modulação da ingestão alimentar com um limiar da porcentagem de proteína na dieta. Por exemplo, um estudo (DU, 2000) observou que ratos tratados com 8% a 10% de caseína mostraram aumento da ingestão alimentar. Em contrapartida, quando a dieta à base de caseína era diminuído para 5% ou aumentado para 15% a ingestão alimentar era menor. O referido autor relacionou as alterações ao hormônio leptina. A leptina é um peptídeo transcrito a partir do gene *ob* em camundongos. A principal função da leptina é controlar a ingestão alimentar (YAMADA & CAVAGLIERI, 2008). Parece ocorrer uma resistência dos receptores de leptina e quanto maior o tecido adiposo maior são as concentrações de leptina. Apesar do aumento da ingestão alimentar nos grupos 5% e 10% no estudo de DU et al. (2000) a leptina apresentou aumento o que pode ser explicado por uma possível resistência desse hormônio.

Não foram encontradas as alterações significativas na glicose sérica durante teste de tolerância à glicose (GTT) entre os grupos. Nosso grupo em estudos prévios, verificou que ratos desnutridos mostraram menores concentrações de glicose e insulina basais em comparação a ratos controle, e além disso, os ratos desnutridos mostraram maior aumento na glicose sérica durante teste de tolerância à glicose (GTT) (MELLO, 1989). Em linhas gerais, ratos desnutridos são capazes de manter glicose sérica em níveis baixos ou normais apesar da hipoinsulinemia.

Apesar de não terem sido encontradas alterações significativas no teste de tolerância à glicose, foi observado um aumento significativo da taxa de remoção de glicose durante o teste de tolerância à insulina dos ratos HP em comparação aos demais grupos. Isso indica que a remoção da glicose da circulação induzida pela administração intravenosa de insulina foi maior nos ratos desnutridos. Talvez esse fenômeno seria a razão dos baixos níveis de glicose comumente encontrado em ratos submetidos à desnutrição. Escassos são os estudos que empregaram o teste de tolerância à insulina para avaliar a sensibilidade periférica à insulina na

desnutrição protéica. O aumento da taxa de desaparecimento da glicose (KITT) já foi descrito por outros autores utilizando animais deficientes em proteína (LATORRACA, et al., 1998; GALDINO, 2000). Esse evento indica melhora da sensibilidade à insulina nesses animais. Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente elucidados, mas envolvem aumento da atividade de diversas proteínas, envolvidas na via de sinalização da insulina nos tecidos periféricos (LATORRACA et al., 1998).

Contudo, no presente estudo, não houve alterações significativas na captação de glicose pelo músculo sóleo. Por outro lado, observou-se uma maior captação de glicose no tecido adiposo de ratos desnutridos, recuperados e recuperados e treinados em comparação ao grupo controle. Esse último achado pode estar envolvido na capacidade do animal desnutrido manter a glicemia em valores normais. Tem sido proposto que a maior captação de glicose pelo tecido adiposo em ratos desnutridos está relacionada à habilidade em armazenar a glicose como triacilgliceról. É possível que a glicose sirva de substrato para converter em lipídios como forma de manutenção da homeostase da glicose (OZZANE & HALES, 1999).

O modelo de exercício de natação a 5% aparentemente não promoveu alterações significativas em diversos parâmetros, no entanto o teste com uso de 5% da massa corpórea apresentou diferenças significativas nos níveis de lactato sanguíneo durante teste físico. Apesar de não termos avaliado a máxima fase estável de lactato nesses animais, pela dificuldade de padronização devido ao crescimento acelerado durante a recuperação e o tamanho dos animais desnutridos, o teste de esforço a 5% mostrou ser uma possível alternativa de utilização para avaliar o condicionamento físico dos animais desnutridos e recuperados. Optamos por utilizar a carga de 5% no treinamento físico devido a representação como característica aeróbia observado em estudos anteriores do nosso laboratório com ratos adultos recuperados de desnutrição utilizando a máxima fase estável de lactato (PAPOTI et al, 2003) Um achado importante nessas análises foi a detecção de níveis de lactato sanguíneo mais baixos no grupo HP em comparação aos demais. Isso vai de encontro com outros dois estudos do nosso laboratório. Por exemplo, Voltarelli e colaboradores (VOLTARELLI, 2007) utilizando o teste de lactato mínimo aplicado a ratos adultos, observaram que a concentração de lactato

sanguíneo exercício na intensidade transição metabólica foi menor no grupo desnutrido comparado ao animal controle. Essa menor concentração de lactato nos ratos submetidos à restrição protéica comparados aos controles pode estar ligada a alterações enzimáticas glicolíticas modulando o lactato.

Por muito tempo o lactato foi visto apenas como um produto final da via glicolítica e supostamente atribuída diretamente à fadiga muscular (GLADDEN, 2004). No entanto evidências convincentes, mostraram com o passar do tempo, que o lactato como um intermediário de numerosos processos metabólicos, particularmente como combustível energético para o metabolismo aeróbio e mediador do estado redox celular. Dessa forma, supomos que os ratos desnutridos são incapazes de gerar força e necessitam de menor esforço liberando menos lactato devido a menor contração muscular. Assim, eles compensariam o esforço pelo menor volume do corpo durante o exercício de natação e liberando menos lactato na corrente sanguínea. O grupo do professor Oded Bar Or (BAR-OR, 1983) foram os primeiros a investigar o metabolismo de crianças. Nesse estudo a capacidade anaeróbia foi mensurada em resposta ao teste de Wingate. Foi encontrado um menor metabolismo glicolítico em crianças em comparação aos adultos. Além disso, o lactato dos adolescentes eram menores do que nos adultos. Essa observação corrobora com nosso estudo onde os ratos tinham uma idade equivalente a adolescentes humanos e que o grupo desnutrido. Isso poderia explicar um nível menor de lactato apresentado pelos ratos. Acredita-se também que crianças possuem uma maior remoção de lactato, maior capacidade oxidativa e via glicolítica menor (RIDDELL, 2008). Outra possibilidade seria o menor atividade de enzimas como lactato desidrogenase em crianças.

PAPOTI et al. (2003) caracterizaram a máxima fase estável de lactato durante a natação em ratos recuperados de desnutrição protéica. Nesse estudo a máxima fase estável de lactato foi obtida na carga de 5,5% com uma concentração de 5,5 mmol/L nos ratos normoprotéicos e 4,7% nos ratos desnutridos.

Estudos mostram que os diferentes compartimentos de tecido adiposo refletem no aumento de risco de doenças como diabetes e hipertensão. Assim, a distribuição topográfica de tecido adiposo é bastante heterogênea. Uma observação importante é o fato do peso do tecido adiposo subcutâneo dos ratos desnutridos

(HP) estar significativamente maior que dos ratos controles, (NP) e recuperados (HP/NP e HP/NP-T). Meyer et al. (1956) observaram que animais submetidos à uma restrição de proteínas tinham uma maior porcentagem de gordura na carcaça em comparação aos ratos controles. Sugeriu que a restrição protéica resulta em menor massa corporal magra, com relativa preservação do tecido adiposo. Um aspecto importante de ressaltar é a possibilidade de que ratos desnutridos compensarem a inadequada oferta de proteínas na dieta aumentando a ingestão alimentar fenômeno observado no presente estudo o que poderia levar ao acúmulo de gordura (TULP & HORTON, 1975). O treinamento físico não exerceu efeito sobre o peso do tecido adiposo das diferentes regiões. Nenhuma das intervenções (dieta e treinamento físico) tiveram impacto significativo nas concentrações de triacilgliceróis dos diferentes adipócitos analisados (mesentérico, retriperitonal, subcutâneo).

Nos tecidos musculares (porção do gastro e sóleo) e no coração também não foram observadas diferenças significantes nas concentrações de triacilgliceról. O conteúdo real de triacilglicerol no músculo é determinado por uma variedade de fatores incluindo, a atividade das enzimas de síntese e hidrólise, suprimento exógeno de ácidos graxos, a necessidade de substratos pelas células, a composição da dieta e o estado hormonal e de treinamento dos animais ou indivíduo experimentais (LIMA, 2009). Avaliações adicionais seriam necessárias no presente estudo para uma observação mais conclusiva. Por outro lado, a realimentação dos animais HP com dieta balanceada (HP/NP) aumentou o estoque de lipídios no fígado.

Encontramos ligeira diminuição no conteúdo de triacilgliceról do fígado nos ratos desnutridos. A recuperação nutricional, no entanto, elevou o triacilgliceról hepático dos ratos recuperados (HP/NP) a níveis significativamente superiores aos dos ratos controles. Cabe ainda salientar que o treinamento físico reduziu o triacilgliceról hepático em ratos recuperados (HP/NP-T), o que emerge como uma ferramenta terapêutica contra a instalação do fígado gorduroso.

Os radicais livres estão relacionados com variedade de doenças incluindo câncer, doenças hepáticas, aterosclerose, envelhecimento e desnutrição (ESTERBAUER et al., 1992). A iniciação da peroxidação lipídica se dá pela reação dos radicais livres com os ácidos graxos poliinsaturados. A peroxidação lipídica

constitui no evento citotóxico primário que desencadeia sequência de lesões na célula. Uma das técnicas mais utilizadas para avaliar a produção de peroxidação lipídica é o teste de malondialdeído que podem ser detectados a partir da reação de ácido tiobarbitúrico. Os ensaios com substâncias que regem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) são testes tidos como adequados para avaliar peroxidação lipídica em sistemas simples e bem definidas como em membranas purificadas. Quando aplicada em amostras de complexo biológico como em homogenatos teciduais o ensaio é sujeito a uma série de artefatos (SACHDEV, 2008).

Apesar dos detalhes abordados, a determinação de TBARS ainda continua a ser um método utilizado em diferentes experimentos. Nesse sentido, no presente estudo não encontramos diferenças significativa nas concentrações de TBARS nos diferentes tecidos entre os grupos analisados. No entanto, um interessante estudo (HUANG & FWU (1992) demonstrou-se que o grau da deficiência protéica afeta a extensão da depressão da atividade enzimática anti-oxidante e o aumento da peroxidação lipídica tecidual. Investigando ratos submetidos a diferentes concentrações (6, 8, 12 ou 20%) de lactalbumina, na dieta avaliaram TBARS verificaram que os níveis dessas substâncias eram menores nos ratos que alimentaram a 20% de lactalbumina. Em contrapartida ratos que se alimentaram com 6% de lactalbumina apresentaram elevação de TBARS. Isso representaria dano tecidual relacionada à desnutrição. Contudo, esses autores avaliaram animais submetidos à desnutrição protéica pós-natal, diferentemente do presente estudo, onde a restrição protéica deu-se na vida intra-uterina. Isso pode ter implicação nos resultados contrastantes entre nosso estudo e o de Huang & Fwu (1992).

O glicogênio hepático se mostra elevado na desnutrição, conforme demonstrado no estudo de Heard et al. (1977) que evidenciaram acúmulo de glicogênio hepático em porcos desnutridos, atribuído à menor atividade da enzima glicose-6-fosfatase. Por outro lado, o glicogênio muscular na desnutrição encontra-se baixo, correlacionando com alta concentração de potássio. Galdino et al. (2000), também relataram acúmulo de glicogênio de ratos submetidos a desnutrição intra-uterina. Na recuperação nutricional, os níveis de glicogênio muscular aumentam, normalizando-se em pacientes totalmente recuperados (ALLEYNE & SCULARD, 1969). No presente estudo entretanto, não encontramos diferenças significativas

entre os grupos analisados nesses parâmetros. Talvez o fato de termos analisado ratos ainda jovens (70 dias) enquanto Galdino et al. (2000) observaram ratos adultos (90 dias) possa estar entre as razões para os resultados discrepantes entre os dois estudos.

Em linhas gerais, do nascimento aos 21 dias no presente estudo, pôde-se evidenciar todas as características que comumente são encontradas na desnutrição como baixo peso ao nascer, hipoalbuminemia e hipoproteïnemia e redução do crescimento linear. Ácidos graxos e glicose não sofreram alterações apesar de geralmente mostraram-se alterados em estudos na literatura. A recuperação nutricional restaurou parcialmente peso corporal e crescimento linear afetados. A ingestão alimentar mostrou-se maior nos ratos desnutridos. Esse fenômeno é decorrente em parte pelo baixo teor de proteínas o que faz com que exista um mecanismo compensatório de ingerir mais alimentos.

A ingestão alimentar foi apenas parcialmente restaurada com a realimentação. Não foram encontradas diferenças significativas na tolerância à glicose, mas houve aumentos na sensibilidade à insulina e reução da lacticemia durante o exercício nos ratos desnutridos. A captação de glicose no tecido adiposo foi maior nos ratos desnutridos aumentando o estoque de gordura no tecido adiposo. Houve aumento dos teores de gordura no fígado dos ratos recuperados. O exercício exerceu poucos efeitos adicionais à realimentação na recuperação nutricional, com destaque para a restrição do acúmulo hepático de gorduras na realimentação.

7.0- CONSIDERAÇÕES FINAIS

=====

O modelo experimental utilizado no presente estudo induziu a desnutrição protéica com sinais semelhantes ao kwashiorkor infantil, além de reduzir a laticemia durante o exercício. A realimentação conseguiu restaurar parcialmente o estado nutricional bem como a laticemia durante o exercício, porém causou aumento nos teores hepáticos de gordura, sem conduzir à intolerância à glicose. Assim, a hipótese do “fenótipo econômico” não foi constatada nas condições do presente estudo. Adicionalmente, o treinamento físico com 5% da massa corpórea restringiu o aumento da gordura hepática na realimentação. Novos estudos devem ser conduzidos com delineamentos experimentais diferentes (dietas e exercícios) para o melhor entendimento desses mecanismos no modelo de desnutrição.

REFERÊNCIAS

- ALLEYNE, G.A.O.; SCULLARD, G.H. Alterations in carbohydrate metabolism I Jamaican children with severe malnutrition. **Clinical Sciences**. V. 37, p. 631-642, 1969.
- ALDERSON, P.; BUNN, F.; LEFEBVRE, LI WAN PO, A.; ROBERTS, A. The albumin reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review).The Cochrane Library; 2005, issue 2.
- ANDERSON, G.; AHOKAS, R.A.; LIPSCHITZ,.; DILTS, P.U. Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on maternal weight gain and fetal birth weight in the rats. **Journal of Nutrition**. v. 110, p. 883-889, 1980.
- ANTOV, A.N. Children born during the siege in Leningrad in 1942. **Journal of Pediatrics**. v. 30, p. 250-259, 1947.
- ARAÚJO, G.G.; PAPOTI, M.; MANCHADO-GOBATTO, F.B.; MELLO, M.A.R.; GOBATTO, C.A. Padronização de um protocolo experimental de treinamento periodizado de natação utilizando ratos wistar. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v, 16, p. 51-56, 2010.
- ATHENS, M.; VALDEZ, R.; STERN, M. Effect of birth weight on future development of “syndrome X ”in adult life. **Diabetes**, v. 42, n. 1(suppl.), p. 1, 1993.
- ANTONOV, A.N. Children born during siege of Leningrad in 1942. **Journal of Pediatrics**. V. 30, 250, 1942.
- BAAR K. Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, p. 1939-1944, 2006.
- BAERTL, J.M.; PLACKO, R.P.; GRAHAM, G.G. Serum proteins and plasma free amino acids in severe malnutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 27, p. 733-742, 1974.
- BALDIJAO, C.; ATINMO, T.; POND, W.G.; BARNES, R.H. Plasma adrenocorticosteroid levels in protein and energy restricted pigs. **Journal of Nutrition**. V. 106, p. 952-957, 1976.
- BARBIRAK, S.P.; DOWELL, R.T.; OSCAL, L.B. Total fasting and total fasting plus exercise: effects on body composition of the rat. **Journal of Nutrition**. v. 104, p. 452-457, 1974.

BASS, E.L.; ESER, P.; DALY, R. The effect of exercise and nutrition on the mechanostat. **Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction**, v. 5, n. 3, p. 239-254, 2005.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Caderno de Saúde Pública**. v. 19, n.1, p. 5181-5191, 2003.

BATISTA FILHO, M. Anemia e obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24 Sup 2:S247-S257, 2008

BECK-NIELSEN, H.; HENDRIKSEN, J.E.; VAAG, A.; HOTHER-NIELSEN, O. Pathophysiology of non insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Diabetes Research Clinical Pathology**. v.28, p. S13-S25, 1995.

BERTRAM, E C; HANSON M A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. **British Medical Bulletin**, v. 60, p.103-121, 2001.

BORER, K.T. Characteristics of growth-inducing exercise. **Physiology and Behaviour**. v. 24, p. 499-505, 1979.

BRAGA, L.R.; MELLO, M.A.R.; GOBATTO, C.A. Exercício contínuo e intermitente: efeitos do treinamento e do destreinamento sobre a gordura corporal de ratos obesos. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**. v. 54, p. 58-65, 2004.

BURKE, R.F., PEARSON, W.N., WOOD, R.P. & VITERI, F. Blood selenium levels and in vitro red blood cell uptake of Se in kwashiorkor. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 20, p. 723-733, 1967.

CAPPER, A. Fate and development of the immature and premature child: clinical study. **American Journal Disease of Children**. v.35, p. 362-388, 1928

CARNEIRO, E.M.; GOBATTO, C.A.; BOSCHERO, A.C.; MELLO, M.A.R. Low protein diet impair glucose-induced insulin secretion from 45Ca uptake by pancreatic islets. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 6, n. 6, p. 314-317, 1995.

CHAPTINI, L.; PEIKIN, S. Neuroendocrine regulation of food intake. **Current Opinion Gastroenterology**. v. 24, n.2, p. 223-229, 2008.

CHATURVEDI, N.; McKEIGUE, P.M.; MARMOT, M.G. Relationship of glucose intolerance to coronary risk in Afro-Caribbeans compared with Europeans. **Diabetologia**. V. 37, p. 765-772, 1994.

CHIMIN, P.; ARAUJO, G.G.; MANCHADO-GOBATTO, F.B.; GOBATTO, C.A. Efeito do treinamento físico e afastamento ao treinamento físico de natação sobre as concentrações de glicogênio muscular e hepáticos de ratos Wistar. **Revista da Educação Física**. v. 18, p. 94-97, 2007.

CLAEYSSSENS, S.; LAVOINNE, A.; FRESEL-RAGOT, M.; BOIS-JOYEUX, B.; CHANEZ, M.; PERET, J. Metabolic changes in rats fed a low protein diet during post-weaning growth. **Metabolism**. v. 39, n. 7, p. 676-681.

CINTI, S.; MITCHELL, G.; BARBATELLI, G.; MURANO, I.; CEREZI, E.; FALOIA, E.; WANG, C.; FORTIER, M.; GREENBERG, A.S.; OBIN, M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of Lipid Research**. v. 46, p. 2347-2355, 2005.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 4, p. 319-324, 2004.

CREWS, E.L. Weight, food intake and body composition: effects of exercise and protein deficiency. **American Journal of Physiology**. v. 216, p. 359-363, 1969.

DAHRI, S.; SNOECK, A.; REUSENS, B.; REMACLE, C.; HOET, J J. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. **Diabetes**. v. 40 (supp.2): , p. 115-120, 1991

DAHRI, S.; REUSENS, B.; REMACLE, C.; HOET, J J. Nutritional influences on pancreatic development and potential links with non-insulin-dependent diabetes. **Proceeding of the Nutrition Society**. v. 54, p. 345-356, 1995.

DESCHEPPER, K.; DE GROOTE, G. Effect of dietary protein, essential and non essential amino acids on the performance and carcass composition of male broiler chickens. **British Poultry Science**. V. 36, n.2, p.229-245, 1995.

ESTERBAUER, H.; WAEG, G.; PUHL, H.; ROTHENEDER, M.D.; TATZBER, F. Inhibition of LDL oxidation by antioxidants. **EXS**. v. 62: 145-157, 1992.

DU, F.; HIGGINBOTHAM, D.A.; WHITE, B.D. Food intake, energy balance and serum leptin concentration in rats fed low-protein diets. **Journal of Nutrition**. v. 130, p. 514-521, 2000.

DUBOIS, M.; GILLES, K.A.; HAMILTON, P.A.; SMITH, R. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. **Analytical chemistry**. v. 28, p. 2=350-356, 1956.

DURAN, P; CINTRA, L; CALLER, J.R; TONKISS, J. Prenatal protein malnutrition induces a phase shift advance of the spontaneous locomotor rhythm and alters the rest/activity ratio in adult rats. **Nutritional Neuroscience**. v. 8, n. 3, p. 167-172, 2005.

ERSTED, B.L. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. **American Journal of Health System Pharmacy**. v. 56, p. 1451-4, 1999.

- FERNANDEZ-TWINN, D.S.; OZANNE, S.E. Mechanisms by which poor early growth programs type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. **Physiology Behaviour**. v. 88, p. 234-243, 2006.
- FERRARI, F; GABRIELLE, P.R.M; MELLO, M.A.R. Restrição alimentar durante a gestação e suas implicações sobre o binômio mãe/feto: um modelo experimental utilizando ratas jovens e adultas. **Alimentos e Nutrição**. v. 4, p. 45-56, 1992.
- FERREIRA, J.C.B.; ROLIM, N.P.L.; BARTHOLOMEU, J.B.; GOBATTO, C.A.; KOKUBUN, E.; BRUM, P.C. Maximal lactate steady state in running mice: effects of exercise training. **Clinical Experimental Pharmacology and Physiology**. v. 34, p. 760-765, 2007.
- GALDINO, R S.; ALMEIDA, C.C.S.; LUCIANO, E; MELLO, M.A.R. Protein malnutrition does not impair glucose metabolism adaptations to exercise-training. **Nutrition Research**, v. 20, n. 4, p. 527-35, 2000.
- GAUTHIER M-S.; COUTURIER, K.; LATOUR, J.G.; LAVOIE, J.M. Concurrent exercise prevents high-fat diet-induced macrovascular hepatic steatosis. **Journal of Applied Physiology**, v. 94, p. 2127-2134, 2003.
- GLADDEN, L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. **Journal of Physiology**. V. 558, p. 5-30.
- GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. The development origins of the metabolic syndrome. **Trends Endocrinology and Metabolism**. v. 15, n.4, p. 183-187, 2004.
- GOBATTO, C.A. Alterações metabólicas decorrentes do treinamento físico em ratos previamente desnutridos e recuperados. Dissertação de Mestrado da UNICAMP, 1993.
- GOBATTO, C.A.; MELLO, M.A.R.; SIBUYA, C.Y.; AZEVEDO, J.R.M.; SANTOS, L.A.; KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry Physiology. A, Molecular & Integrative Physiology**. v. 130, p. 21-27, 2001.
- GOLDEN, M.H.N.; RAMDATH, D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. **Proceedings of the Nutrition Society**. v. 46, p. 53-68, 1987
- GOMES, F. Desnutrition. *Bol. Hosp.* 3: 543-551, 1946
- HALES, C.N.; BARKER, D.J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, p.595-601, 1992.
- HALES, C.N.; BARKER, D.J.P.; CLARCK, P.M.S.; COX, J.L.; FALL, C, OSMOND, C.; WINTER, P.O. Fetal and infant growth and impaired tolerance at age 64. **British Medical Journal**. v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, 1991

HALES, C.N. & BAKER, D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis. **British Medical Bulletin**, v.60, n.1, p. 5-20, 2001.

HART, K.J.; SHAW, J.M.; VAJDA, E.; HEGSTED, M.; MILLER, S.C. Swim-trained rats have greater bone mass, density, strength and dynamics. **Journal of Applied Physiology**. v. 91, p. 1663-1668, 2001.

HEARD, C.R.; FRANGI, S.M.; WRIGHT, P.M.; McCARTNEY, P.R. Biochemical characteristics of different forms of protein-energy malnutrition: an experimental model using young rats. **British Journal of Nutrition**. v. 37, n.1, p. 1-21, 1977.

HECK, H.; MADER, A.; HESS, G.; MUCKE, S.; MULLER, R.; HOLMANN, W. Justification of the 4mmol/L lactate treshold. **International Journal of Sports Medicine**. v. 6, p. 117-130, 1985.

HINZ, G.; THIELE, D.; DORNER, G. Effect of neonatal malnutrition on body weight gain in guinea pig. **Acta Biol. Med. Germ**. 35: 1525-1532, 1976

HOFFMAN, D.J.; SAWAYA, A.L.; VERRESCHI, I.; TUCKER, K.L.; ROBERTS, S.B. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Study of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.72, n.3, p. 702-707, 2000.

HOUSSAINI, F.Z.; FOULON, T.; IRAQI, M.R.; PAYEN, N.; GROSLAMBERT, P. Lipids, lipoproteins, and fatty acids during infantile marasmus in the f area of morocco. **Biomedical Pharmacotherapy**. V. 53, n. 5-6, p. 278-273, 1999.

HUANG, C.J.; FWU, M.L. Protein insufficiency aggravates the enhanced lipid peroxidation and reduced activities of antioxidative enzymes in rats fed diets high in polyunsaturated fats. **Journal of Nutrition**. v. 122, p. 1182-1189, 1992.

JACOBS, S.; HENRIKSEN, E.J.; TRITSCHLER, H.J.; AUGUSTIN, H.J.; DIETZ, GJ. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. **Experimental Clinical Endocrinology Diabetes**. v. 104, p. 284–288, 1996.

KANAREK, R.B.; SCHOENFELD, P.M.; MORGANE, P.J. Maternal malnutrition in the rat: effects on food intake and body weight. **Physiology and Behaviour**. v. 4, p. 509-515, 1986.

KHARDORI, R.; BAJAJ, J.S.; DEO, M.G.; BANSAL, D.D. Insulin secretion and carbohydrate metabolism in experimental protein malnutrition. **Journal of Endocrinology Investigation**. v. 3, n. 3, p. 273-278, 1980.

KIM, J.K.; GAVRILOVA, O.; CHEN, Y.; REITMAN, M.L.; SHULMAN, G.I. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. **J Biol Chem**. 275: 8456–8460, 2000.

- KLOK, M.D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans. A review. **Obes Reviews**. v. 8, n. 1, p. 21-34.
- KOHR, M.B.; KERR, G.R.; HARPEN, A.E. Effect of low protein diet during pregnancy of rhesus monkey 3: growth of infants. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 33, p. 625-630, 1980.
- LATORRACA, M.Q.; CARNEIRO, E.M.; MELLO, M.A.R.; BOSCHERO, A.C. Reduced insulin secretion in response to nutrients in islets from malnourished rats is associated with a diminished calcium uptake. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 10, p. 37-43, 1998.
- LANCHA JR, A.H.; CAMPOS-FERRAZ, P.L.; ROGERI, P.S. **Suplementação nutricional**. Rio de Janeiro, Manole, 2009.
- LIMA, W.P. Lipídios e exercício. **Aspectos fisiológicos e do treinamento**. São Paulo, Phorte, 2009.
- LOPEZ-PEDROSA, S.M.; TORRES, M.I.; FERNANDEZ, M.I.; RIOS, A.; GIL, A. Severe malnutrition alters lipid composition and fatty acid profile of small intestine in Newborn Piglets. **The Journal of Nutrition**. v. 128, n. 2, p. 224-233, 1998.
- MACHADO, F.B.; GOBATO, C.A.; CONTARTEZE, R.V.L.; APOTI, M.; MELLO, M.A.R. Maximal lactate steady state in running rats. **Journal of Physiology Online**. V. 8, p. 29-35, 2005.
- MANCHADO, F.B.; GOBATO, C.A.; CONTARTEZE, R.V.L.; PAPOTI, M.; MELLO, M.A.R. Máxima fase estável de lactate é ergômetro-dependente em modelo experimental utilizando rato. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. V. 12, p. 259-262, 2006.
- MANCHADO, F.B.; MOTA, C.S.A. RIBEIRO, C.; ARAUJO, G.G.; CONTARTEZE, R.V.L.; GOBATO, C.A.; ARAUJO, M.B. Efeitos do ciclo claro escuro na determinação da velocidade crítica e capacidade de corrida anaeróbia de ratos Wistar. **Motriz**. v. 13, p. 96-97, 2007.
- MANZANO, A.C. Hypoalbuminemia in dialysis. It is a marker for malnutrition of inflammation. **Revista de Investigación Clínica**. v. 53, n.2, p. 152-158, 2001.
- MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F.S.; MARCEAU, S.; SIMARD, S.; THUNG, S.N.; KRAL, J.G. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 84, p. 1513-1517, 1999.
- MATHIAS, P.M. Vitamin E status of children recovering from severe malnutrition. **Proceedings of Nutrition Society**. v. 41: 143a, 1982.

MATTHEWS, D.R.; EDGE, J.A.; DUNGER, D.B. An unbiased glucose clamp method using a variable insulin infusion: its application in diabetic adolescents. **Diabetic Medicine**. v. 7, p. 246-251, 1990.

MCCANCE, D.R.; PETTIT, D.J.; HANSON, R.L.; JACOBSSON, L.T.D.; KNOWLER, W.C.; BENNETT, P.H. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype or surviving small baby genotype? **British Medical Journal**. v. 308, n. 6934, p. 942-945, 1994.

McLAREN, D.S., SHIRAJIAN, E., LOSHKAJIAN, H., SHADAREVIAN, S. Short-term prognosis in protein-calorie malnutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**., v. 22, n. 7, p. 863-870, 1969.

MELLO, M.A.R.; VOLTARELLI, F.A. Animal models and glucose homeostasis in malnutrition. **Efdeportes.com**, n.116, 2008.

MELLO, M.A.R. CURY, L. Effects of protein calorie malnutrition on endocrine pancreatic function in young pregnant rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 22, p. 791-792, 1989.

MERCER, L.P.; GUSTAFSON, J.M.; HIGBEE, P.T.; GENO, C.E.; SCHWEISTHAL, M.R.; COLE, T.B. Control of physiological response in the rat by dietary nutrient concentration. **Journal of Nutrition**. v. 114, p. 144-152, 1984.

MEYER, J.H.; LUCKER, C.E.; SMITH, J.D. Influence of food and energy restriction and subsequent recovery on body composition and food utilization in rats. **Journal of Nutrition**. v. 60, p. 121-128, 1956.

MONTEIRO, C.A. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil: implicações para políticas públicas. Seminário Especial Fome e Pobreza, Rio de Janeiro, 2003.

MUAKU, S.M.; THISSEN, J.P.; GERARD, G.; KETELSLEGERS, J.M.; DAITER, M. Postnatal catch-up-growth induced by growth hormone and insulin-like growth factor 1 in rats with intrauterine growth retardation caused by maternal protein malnutrition. **Pediatric Research**. v. 42, n.3, p. 370-377, 1997.

NARAYAN, K.A.; McMULLEN, J.J.; BUTTLET, D.P.; WAKEFIELD, T.; CALHOUN, W.K. Effect of exercise on tissue lipids and serum lipoproteins of rats fed two levels of fat. **Journal of Nutrition**. v. 105, p. 581-587, 1975.

NICKLAS, T.A.; VON DUVILLARD, S.P.; BERENSON, G.S. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults. The Bogalusa Heart Study. **International Journal of Sports Medicine**. v. 23, suppl. 1, p. 539-543, 2002.

NOGUEIRA, D.M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M.H.; ABDALLA, D.S.P.; HIRATA, R.D.C. Sangue-Parte1: Glicídios. In: Nogueira. Et al.editores. Métodos de Bioquímica Clínica, São Paulo, 1990.

NYBO, L.; SUNDSTRUP, E.; JAKOBSEN, M.D.; MOHR, M.; HORNSTRUP, T.; SIMONSEN, L.; BULOW, J.; RANDERS, M.B.; NIELSEN, J.J.; AAGAARD, P.; KRUSTRUP, P. High intensity training vs. traditional exercise interventions to promote health. **Med Sci Sports Exerc.** 2010.

OKAWA, H.; ONISH, N.; YAGIK, S. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric and reaction. **Analytical Biochemistry.** V. 95, p. 351-358, 1979.

OKITOLONDA, W.; BRICHARD, S.M.; HENQUIN, J.C. Repercussions of chronic protein-calorie malnutrition on glucose homeostasis in the rat. **Diabetologia.** v. 30, n.12, p. 946-951, 1985.

OLIVEIRA, C.A.M.; LUCIANO, E.; MELLO, M.A.R. The role of exercise on long term effects of aloxan administred in neonatal rats. **Experimental Physiology.** v. 90, p. 79-86, 2005.

OZZANE, S.E.; HALES, C.N. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. **Proceeding nutrition Society.** v. 58, n.3, p.615-619, 1999.

PAPOTI, M.; ALMEIDA, P.B.L.; PRADA,F.J.A et al. Máxima fase estável de lactato durante a natação em ratos recuperados de desnutrição protéica. **Motriz,** v. 9, n. 2, p. 103, 110, 2003.

PAPOTI, M.; ARAUJO, G.G.; GOBATTO, C.A. Efeitos de 12 semanas de treinamento periodizado em natação sobre as concentrações séricas de glicose em ratos wistar. In: II Reunião Regional da Federação de Sociedade de Biologia Experimental. Recife. Anais da II Reunião.

PETRY, C.J.; OZANNE, S.E.; WANG, C. L.; HALES, C.N. Effects of early protein restriction and adult obesity on rat pancreatic hormone content and glucose tolerance. **Hormone and Metabolic Research.** v.32, n. 6, p. 233-239, 2000.

PINHAS-HAMIEL, O.; DOLAN, M.L.; DANIELS, S.R.; STANDIFORD, D.; KHOURY, P.R.; ZEITLER, P. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. **Journal of Pediatric.** V. 128, p. 608-615, 2000.

POWERS, S.K; HOWLEY, E.T. Fisiologia do Exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. Editora Manole. 3ª. Edição. São Paulo – 2000

PRENTCE, A.M. Obesity and its potential mechanistic basis. **British Medical Bulletin.** v. 60, p. 51-67, 2001.

QUERESHI, M.I.; QUERESHI, Z. Effect of protein malnutrition on the weight and serum albumin of albino rats. **Journal of Medical College Abottabad Pakistan**. v. 3, n. 1, p. 8-10, 2001.

RAO, R.H. Diabetes in the undernourished: coincidence or consequence. **Endocrine Reviews**. v.9, p. 67-87, 1988.

REEVES, P.G.; NIELSEN, F.H.; FAHEY JR, G.C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc committee on the reformulation of the AIN-76a Rodent Diet. **Journal of Nutrition**. V. 123, p. 467-472, 1993.

REUE, K.; XU, P.; WANG, .XP.; SLAVIN, B.G. Adipose tissue deficiency, glucose intolerance, and increased atherosclerosis result from mutation in the mouse fatty liver dystrophy (fld) gene. **J Lipid Res**. 41: 1067–1076, 2000.

RIDDELL, M.C. The endocrine response and substrate utilization during exercise in children and adolescents. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, p. 725-733, 2008.

ROCHA, R.; SIMÕES, G.C; PORTO, M; MELLO, M.A.R. Desnutrição protéico-calórica e crescimento corporal. Influência do exercício na recuperação nutricional de ratos. **Alimentos e Nutrição**. v. 8,p. 7-16, 1997.

ROTHFIELD, B.; LEVINE, A.; VARADY, A.; LOKEN, S.; KARMEN, A. The effect of exercise on lipid deposition in the rat. **Biochem Medicine**. v. 18, p. 206–209, 1977.

SACHDEV, S.; DAVIES, K.J. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 44, n. 2, p. 215-253, 2008.

SAKAMOTO, K; GRUNEWALD, K.K. Beneficial effects of exercise on growth of rats during intermittent fast. **Journal of Nutrition**. v. 117, p. 390-395, 1987.

SALTIEL, A.R; KAHN, C.R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**. 414: 799–806, 2001.

SAWAYA, A. L. Aspects of energy metabolism in protein malnourished rats. Tese de PhD, Darwin College, Cambridge, Inglaterra, 1985.

SEN, CK. Antioxidants in exercise nutrition. **Sports Medicine**. v. 31, n. 13, p. 891-908, 2001.

SEPPALA-LINDROOS, A.; VEHKAVARAA, S.; HAKKINEN, A.M.; GOTO, T.; WESTERBACKA, J.; SOVIJARVI, A.; HALAVAARA, J.; YKI-JARVINEN, H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 87: p. 3023–3028, 2002.

SHILS, M.E. National dairy council award for excellence in medical and dental nutrition education lecture., 1994: nutrition education in medical schools- the prospects before us. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 60, p. 631-638, 1994.

SMITH, C.A. Effects of maternal undernutrition on new born weight in Holland (1944-5). **Journal of Pediatrics**. v. 29, p. 517-534, 1947.

SOLIMAN, A.T.; ELZALABANY, M.M.; SALAMA, M.; ANSARI, B.M. Serum leptin concentrations during severe protein-malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. **Metabolism Clinical and Experimental**. v. 49, p. 819-825, 2000.

SOUZA, C.T.; NUNES, W.M.S.; GOBATTO, C.A.; MELLO, M.A.R. Insulin secretion in monosodium glutamate (MSG) obese rats submitted to aerobic exercise training. **Physiological Chemistry and Physics and Medical Nmr**. V, 35, p. 43-53, 2003.

STEWART, J.C; PRECE, R.F; SHEPPARD, H.G. Twelve generation of marginal protein deficiency. **British Journal of Nutrition**. v. 33, p. 233-253, 1975.

STRACZKOWSKI, M.; KOWALSKA, I.; DZIENIS-STRACZKOWSKA, S.; KINALSKI, M.; GORSKI, J.; KINALSKA, I. The effect of exercise training on glucose tolerance and skeletal muscle triacylglycerol content in rats fed with a high-fat diet. **Diabetes & Metabolism**, v. 27, p. 19–23, 2001.

TAMAKI, H.; SUN, L.; OHTA, Y.; KATSUYAMA, M.; ISHIMARU, T.; CHINEN, I. Running inhibits osteoporosis induced by protein-deficient (PD) in food intake, **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**. V. 68, p. 1578-1580, 2004.

TEGTBUR, U.; BUSSE, M.W.; BRAUMMAN, K.M. Estimation of of an individual equilibrium between lactate production and catabolism during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 25, p. 620-627, 1993.

TERAO, T.; FUJISE, T.; NAKANO, S. Effects of long-term exercise and high-cholesterol diet on lipid-lipoprotein metabolism in rats. **The Tokai Journal of Experimental Clinical Medicine**. v. 12, p. 243–251, 1987.

TORUN, B.; CHEW, F. Protein energy malnutrition. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; HIKE, M. Modern nutrition in health and disease. 8th ed. Philadelphia,: Lea & Febiger, 1994. p. 950-976.

TORUN, B.; VITERI, F. Influence of exercise on linear lactate. **European Journal of Clinical Nutrition**. v. 48, n.1, p. 5186-5190, 1994.

TRINDADE, C.E.P.; NÓBREGA, F.J.; TONETE, S.S.Q. Repercussões metabólicas da desnutrição protéico-calórica. In: Desnutrição: intra-uterina e pós-natal. NÓBREGA, F.J. de. (Ed.) Panamed, Editorial, São Paulo, 1986.

TULP, O.L.; HORTON, E.S. Effect of prolonged experimental protein malnutrition and on refeeding on growth, adipose tissue development and body composition in rats.

VOLTARELLI, F.A.; MELLO, M.A.R.; GOBATTO, C.A. Limiar anaeróbio determinado pelo teste do lactato mínimo em ratos: efeito do estoque de glicogênio muscular e do treinamento físico. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**. . v.4, p. 16-25, 2004.

VOLTARELLI, F.A.; GOBATTO, G.A; MELLO, M.A.R. Determinação da transição metabólica através do teste do lactato mínimo em ratos desnutridos durante exercício de natação. **Revista da Educação Física**, v.18, n. 1, p. 33-39, 2007.

WHITE, B.D.; HE, B.; DEAN, R.G.; MARTIN, R.J. Low protein diets increase neuropeptide Y gene expression in the basomedial hypothalamus of rats. **Journal of Nutrition**. v.124, p.1152-1160, 1994.

WHITEHEAD, R.G.; HARLAND, P.S. Blood glucose, lactate and pyruvate in kwashiorkor. **British Journal of Nutrition**. v. 20, n.4, p. 825-831, 1966.

YAMADA, A.K.; CAVAGLIERI, C.R. Modulação das adipocinas em atletas de diferentes modalidades esportivas. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. v. 16, 2008.

ZANELATTO, R.A.; FERRARI, F.; MELLO, M.A.R. Desnutrição protéico-calórica e crescimento corporal. Influência do exercício na recuperação nutricional de ratos. **Alimentos e Nutrição**. v. 8,p. 7-16, 1992.

ZIMMET, A.; DOWSE, G.; FINCH, C.; SERGEANTSON, S.; KING, H. The epidemiology and natural story of NIDDM-lessons from the South Pacific. **Diabetes. Metabolism Review**. v. 6, n. 2, p. 91-124, 1990.

