

Eduardo de Almeida Leite

**Efeitos da suplementação de melatonina e do  
treinamento físico aeróbio na sensibilidade à insulina  
em ratos espontaneamente diabéticos tipo II (Goto-  
Kakizaki)**

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

**São Paulo  
2020**

Leite EA. **Efeitos da suplementação de melatonina e do treinamento físico aeróbio na sensibilidade à insulina em ratos espontaneamente diabéticos tipo II (Goto-Kakizaki)**. 2020. 77 f. Dissertação de mestrado (Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. 2020.

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico primário dos carboidratos que envolve de forma secundária e não menos importante lipídeos e proteínas, caracterizado por hiperglicemia plasmática de jejum e pós-prandial. Sabe-se que o exercício físico é um potente agente não farmacológico, promovendo melhora na homeostase glicêmica, aumentando a sensibilidade à insulina. Além disso, o aumento da glicemia está associado a redução dos níveis séricos de melatonina. A melatonina é o principal hormônio sintetizado e secretado pela glândula pineal durante e, está associada à regulação de diversos processos fisiológicos, dentre eles, o metabolismo energético. Neste sentido, o presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da suplementação com 3 mg de melatonina e do treinamento físico aeróbio sobre a sensibilidade periférica a insulina nos animais espontaneamente diabéticos do tipo II (Goto Kakizaki). Para isso, os animais passaram por um protocolo de treinamento físico aeróbio (incremento gradativo de 50/80% do VO<sub>2</sub>máx) e receberam melatonina diluída na água durante doze semanas, sendo que o tratamento iniciou-se a partir da décima semana de vida, momento em que o quadro de diabetes já está instalado nesse modelo. No início e final do protocolo experimental foi mensurado o peso corporal e realizados testes de tolerância à glicose (GTT) e à insulina (ITT). Os animais foram mantidos em biotério com ciclo de iluminação claro e escuro 12h/12h, receberam água e alimento *ad libitum* e, ao final do protocolo, foram eutanasiados 24 horas após a última sessão de exercício. O tecido muscular (sóleo, extensor digital longo), foi coletado para análise da expressão gênica (qPCR) e protéica (Western Blot), das vias de captação de glicose e sinalização insulínica: GLUT4, IR, IRS1 e 2, PI3K, AKT, GSK-3 $\beta$ . Pretendeu-se ainda analisar a morfologia do tecido muscular. No fígado foi avaliado a via de sinalização insulínica através dos genes: GLUT2, IR, IRS1 e 2, PI3K e AKT, e a neoglicogênese através da PEPCK e a glicogênese através da GSK3B. O soro foi coletado para verificar as concentrações de insulina e melatonina. Os resultados indicam que o tratamento com melatonina associado com treinamento físico produz efeito positivo na sensibilidade a insulina e tolerância a glicose e, que o exercício físico e tratamento com melatonina possui aparente papel protetor no tecido pancreático.

Palavras-chave: Melatonina, Exercício físico, Diabetes Mellitus, Homeostase Glicêmica.

## ABSTRACT

Leite EA. **Effects of melatonin supplementation and aerobic exercise training on insulin sensitivity in spontaneously diabetic type II rats (Goto-Kakizaki).** 2020. 77 f. Dissertação de mestrado (Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. 2020.

Diabetes mellitus is a primary metabolic carbohydrate disorder that involves secondary and no less important forms of lipids and proteins, those used by fasting and postprandial plasma hyperglycemia. You know if exercise is a potent non-pharmacological agent in this pathological condition, as it improves glycemic homeostasis and increases insulin sensitivity. In addition, increased blood glucose is associated with a reduction in serum melatonin levels. Melatonin is the main hormone synthesized and secreted by the pineal gland in scotoperiods and is associated with changes in several physiological processes, including energy metabolism. In this sense, the present study aims to evaluate the synergistic effect of supplementation with 3 mg melatonin and aerobic physical training on peripheral insulin sensitivity of spontaneously diabetic type II animals (Goto Kakizaki). For this, the animals undergo an aerobic physical training protocol (50/80% increase in the VO<sub>2</sub>máx) and receive diluted melatonin in the water for twelve weeks, and the treatment started from the week of life, when that diabetes is already installed in this model. At the beginning and end of the experimental protocol, body weight and glucose tolerance (GTT) and insulin (ITT) tests were tested. The animals were kept in a vivarium with 12h / 12h light and dark lighting cycle, water and food. ad libitum and, at the end of the protocol, were euthanized 24 hours after the last exercise session. Muscle tissue (soleus, long digital extensor) was collected for analysis of gene (qPCR) and protein (Western Blot) expression of glucose uptake pathways and insulin signaling: GLUT4, IR, IRS1 and 2, PI3K, AKT, GSK-3 $\beta$ . It is also intended to analyze a morphology of muscle tissue. No liver was evaluated by insulin signaling through the genes: GLUT2, IR, IRS1 and 2, PI3K and AKT, and a PEPCCK neoglycogenesis and a GSK3B glycogenesis. Serum was collected to check how to monitor insulin and melatonin. The results show that melatonin treatment associated with physical training has a positive effect on insulin sensitivity and glucose tolerance, and that exercise and melatonin treatment play a protective role in non-pancreatic tissue.

Keywords: Melatonin, Exercise, Diabetes Mellitus, Glycemic Homeostas

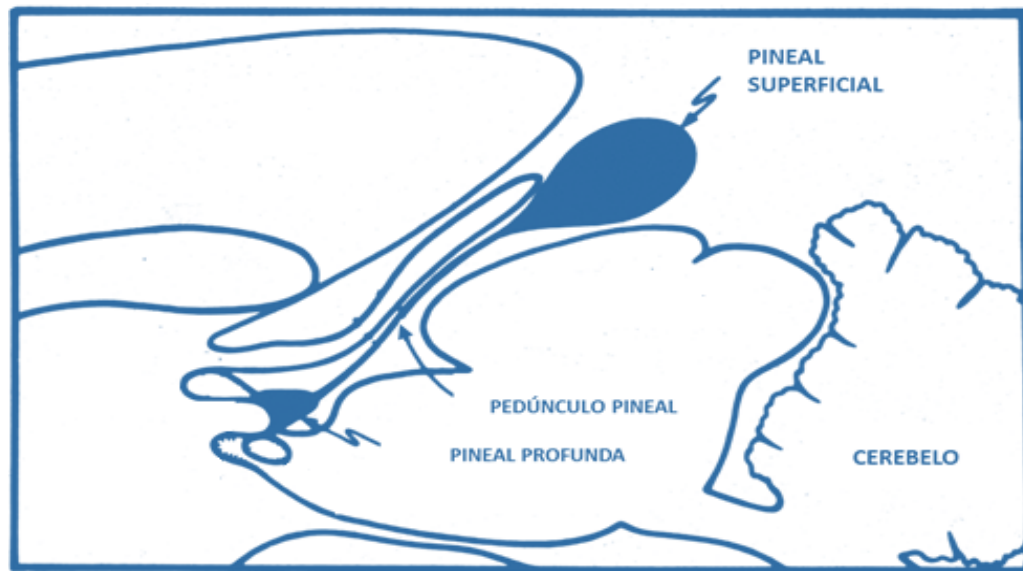
## **INTODUÇÃO**

### **1.1 BREVE HISTÓRICO**

Desde sua primeira descrição por Galeano de Pérgamo entre os séculos III e IV a.C, e, de acordo com a concepção científica e filosófica decorrente do momento histórico investigado, a glândula pineal recebeu diversas atribuições funcionais. Sendo até mesmo considerada a “sede da alma” por René Descartes. Até que, em 1958 a equipe de pesquisadores liderada por Aaron Lerne, conseguiu finalmente isolar o fator ativo da glândula pineal, uma indolamina, que devido à sua capacidade de agregar grânulos de melanina em melanócitos foi denominada melatonina (ARENDRT, 1995; CIPOLLA-NETO, AMARAL, 2018). Devido a sua história filogenética, ela adquiriu vários modos únicos de regular os efeitos fisiológicos em mamíferos. Embora a melatonina exiba efeitos noturnos imediatos, ela também tem efeitos prospectivos no dia seguinte, que ocorrem na ausência desse hormônio (AMARAL et al., 2019). A literatura contemporânea atribui a ela participação na organização temporal de ritmos biológicos, atuando como mediador cronobiótico entre o ciclo claro/escuro ambiental e, processos sazonais, incluindo a regulação endócrina do metabolismo e reprodução, regulação dos ciclos de atividade-reposo e sono/vigília, regulação do sistema imunológico, da pressão arterial, entre outros. Além disso, apresenta efeitos transgeracionais importantes para a programação fetal, levando a um metabolismo energético equilibrado na vida adulta. (CIPOLLA NETO; AFECHE, 1999; CIPOLLA-NETO, AMARAL, 2018).

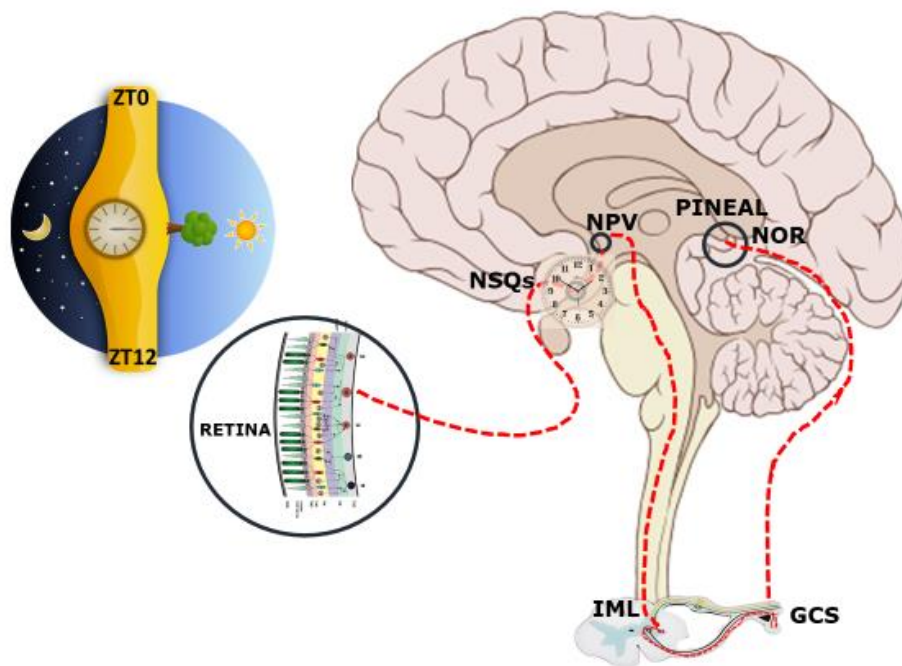
#### **1.1.2 MELATONINA E GLÂNDULA PINEAL**

Constituída por uma estrutura epitalâmica pequena e única, a glândula pineal está localizada dorsalmente à região caudal do diencéfalo. Derivando-se de células neuroectodérmicas e, semelhantemente às células da retina, desenvolve-se a partir de uma evaginação do teto da parede do terceiro ventrículo (KAPPERS et al., 1960). A pineal de roedores apresenta um complexo formado por três porções distintas, pineal profunda, pedúnculo pineal e pineal superficial, como demonstrado na figura 1 (MOLLER, 1992).



**Figura 1** - Localização anatômica da glândula pineal de rato apresentando suas três porções distintas: pineal superficial, pedúnculo pineal e pineal profunda. Adaptado de Swanson, L. W. 1998.

Predominantemente fotossensível em algumas espécies de vertebrados, como peixes, anfíbios, répteis e aves, a glândula pineal passa a exercer um caráter exclusivamente neuroendócrino em mamíferos, por meio da via retino-hipotalâmica e o sistema nervoso simpático (COLLIN, 1971; VOLLRATH, 1981; KORF, 2000). Células ganglionares da retina, intrinsecamente foto sensíveis, recebem informações da iluminação ambiental e transmitem informações fotoperiódicas, sincronizando assim, o relógio mestre localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico (NSQ) que, por sua vez, temporiza o núcleo paraventricular hipotalâmico (NPH) e, a partir de suas projeções neuronais, de forma direta e indireta, termina sobre os neurônios pré-ganglionares simpáticos da coluna intermédio lateral da medula espinhal (IML). Esses neurônios, então, projetam-se sobre o gânglio cervical superior (GCS) dando origem a inervação simpática que caminha pelos nervos conários, ramos dos carotídeos internos, que atinge a glândula pineal. Esta inervação simpática libera noradrenalina nos interstícios da glândula, estimulando a síntese de melatonina, através de sua interação com os adrenoreceptores  $\beta$  e  $\alpha$ , como demonstrado na Figura 2 (KAPPERS, 1960).

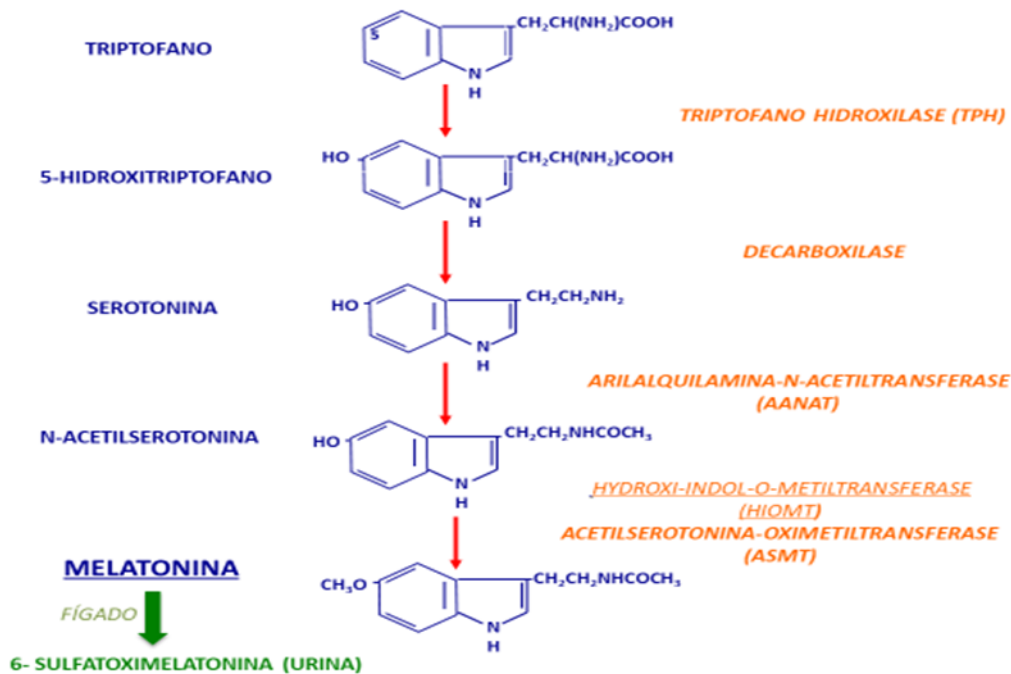


**Figura 2** - A síntese de melatonina é controlada por um sistema neural com origem no núcleo paraventricular hipotalâmico que, por sua vez, é temporizado pelo sistema de temporização circadiano, representado pelas projeções dos NSQs. Estes são sincronizados pela variação da luminosidade diária do ciclo claro-escuro ambiental captada pela retina. Esse sistema garante que a síntese da melatonina se dê apenas na fase escura. NSQs: núcleos supraquiasmáticos; NPV: núcleo paraventricular hipotalâmico; IML: coluna intermédia lateral da medula espinhal; GCS: gânglio cervical superior; P: pineal; NOR: noradrenalina (Adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2008).

A liberação de norepinefrina dá-se exclusivamente na fase escura da noite; o aminoácido triptofano é o substrato precursor síntese de melatonina que envolve um conjunto de reações enzimáticas, iniciando a conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase. O 5-HTP passa por uma descarboxilação que culmina na formação de serotonina (5-HT). Posteriormente, a serotonina sofre a ação da enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT) sendo convertida em N-acetilserotonina (NAS), o grupamento hidroxila é trocado por um metil pela ação da enzima acetilserotonina-oximetiltransferase (ASMT) antes denominada hidroxindol-oxi-metiltransferase (HIOMT), acarretando a formação da melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina).

Após sua síntese, a melatonina é imediatamente liberada na corrente sanguínea, não sendo armazenada na glândula. A melatonina plasmática circula ligada à albumina, com meia vida de aproximadamente 20 minutos em ratos e 44 minutos em humanos, (PANG et. al., 1993). Sendo que, em uma única passagem pelo fígado, 90% da melatonina

é metabolizada e, convertida em 6– hidroximelatonina, que após conjugação com sulfatos ou com glucoronídeos é eliminada na urina sob a forma de 6– sulfatoximelatonina (CARDINALI, VACAS, 1987; REITER, 1991; AFECHE E CIPOLLA-NETO, 2008) Figura 3.



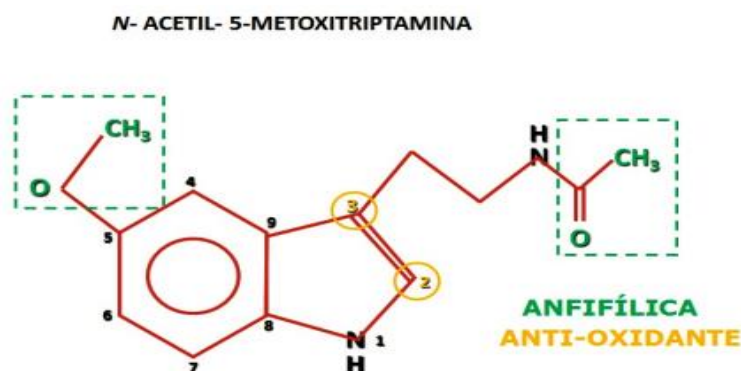
**Figura 3** - Representação das enzimas envolvidos na síntese da melatonina pineal (adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2008).

Outros tecidos e órgãos, tais como retina, sistema gastrintestinal, medula óssea e pele, também possuem maquinaria para síntese dessa indolamina, entretanto, a produção local de melatonina nestas células possui ação autócrina e parácrina e, em condições de normalidade fisiológica, não é lançada na circulação sistêmica (CIPOLLA-NETO, AMARAL, 2018).

A molécula melatonina apresenta características anfifílicas, pois encontra-se em sua estrutura química um grupamento metóxi no carbono 5 e um grupamento acil ligado ao nitrogênio do grupo amina (CIPOLLA-NETO e AFECHE, 2008). E os seus carbonos 2 e 3 do anel pirrólico possuem alta capacidade de doar elétrons, permitindo que essa molécula apresente uma alta capacidade anti-oxidante, sendo portanto, um dos agentes anti-oxidantes naturais mais importantes (TAN et al., 2002) Figura 4.

Devido a essa propriedade, a melatonina pode ser encontrada em todos os compartimentos do organismo, interagindo com moléculas intracelulares e, desencadeando ações não mediadas por receptores. Como também interações mediadas por receptores de membrana de alta afinidade, tais como: MT1 e MT2, que possuem sete alças transmembrânicas e atuam em associação à proteína  $G_i$  expresso em mamíferos (REPERT, 1996; SUGDEN, 2000; BRAYDON et al, 2001; CIPOLLA-NETO, AMARAL, 2018). A expressão dos receptores de melatonina está difundida dentro de todo organismo, sendo localizado nos tecidos periféricos e no sistema nervoso central (GILLETTE, MITCHELL, 2002; LAITINEN, STAELS, 2003; SMIRNOV, 2001).

Neste sentido a melatonina participa de uma ampla variedade de processos fisiológicos, incluindo ritmos circadianos e sazonais, regulação neuroendócrinas e funções imune (LEIBOWITZ et al., 2008). Além disso, mobiliza mecanismos reparadores do DNA (Burkhardt et al., 2001), regulando diretamente a ação de diversas enzimas, possui também ação intra-mitocondrial, regulando o metabolismo oxidativo, e o transporte de elétrons (REITER et a.l., 2004). A melatonina também é capaz de regular o processo de apoptose celular (MAYO et al., 1998). Tem efeitos anti-hipertensivos (LEIBOWITZ et al., 2008), hipolipidômicos e anti-obesogênicos (WOLDEN-HANSON et al., 2000; RIOS-LUGO et al., 2010). Além do mais, uma série de estudos vem demonstrando que a suplementação com melatonina melhora a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose em animais diabéticos (VAN-GEIJLSWIJK; KORZILIUS; SMITS, 2010; ANOTHAISINTAWEE et al., 2017; MCMULLAN et al., 2013; RUBIO-SASTR et al., 2014; COSTES et al., 2015; HARDELAND, 2017).



**Figura 4** - Representação das características químicas da molécula de melatonina (adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHÉ, 2008)



## 1.2 DIABETES MELLITUS

Segundo estimativas da Federação Internacional de Diabetes, cerca de 425 milhões de pessoas vivem com diabetes em 2018. Se as tendências atuais persistirem, espera-se que em 2045 este número seja superior a 629 milhões de indivíduos. (International Diabetes Federation (IDF), 2018). No Brasil dados do Ministério da saúde apontavam que no ano de 2006 a doença atingia 5,5% da população, em 2016 o número de pessoas com diabetes mellitus aumentou 61,8% chegando a 16 milhões de brasileiros e, os custos aos cofres públicos superaram a marca de US\$57,7 bilhões.

Embora o cenário atual seja alarmante, a história da humanidade é permeada de registros sobre a doença, e a construção do conhecimento sobre a patologia é fruto do incessante trabalho de pesquisadores.

Descoberto em 1873 pelo alemão Georg Erbes, o Papiro Erbes é um dos tratados médicos mais antigos e importantes que se conhece. Escrito no antigo Egito no reinado Amenophis I (1536 a.C), acredita-se que este manuscrito tenha sido confeccionado utilizando como referência textos ainda mais antigos, que datam de cerca 3400 a.C. Este é o primeiro documento referindo-se a uma doença caracterizada pela produção excessiva de urina (KING, RUBIN, 2003).

No século II d.C na Grécia, Araeteus, discípulo de Hipócrates, foi o primeiro a utilizar o termo “diabetes” (que significa passar através de um sifão) fazendo uma analogia a poliúria característica da doença. William Cullen em 1769 adicionou os adjetivos do latim “mellitus”, que significa mel, e “insipidus”, que significa sem gosto, distinguindo assim duas enfermidades com características em comum, poliúria e polidipsia, porém de causas distintas. (KING, RUBIN, 2003; EKNOYAN, 2006)

Em 1776, Mathew Dobson na Inglaterra, demonstrou experimentalmente a perda de glicose na urina de pacientes com diabetes mellitus, aquecendo a urina até sua evaporação e formação de resíduos de açúcar. Embora houvesse avanços no conhecimento sobre a patologia, pouco se podia fazer aos indivíduos acometidos com esta moléstia. Até que, em 1869 um estudante de medicina alemão, Paul Langerhans, anunciou em sua dissertação, que o pâncreas se dividia em dois sistemas celulares. Os ácinos, que secretavam o suco pancreático, e outro grupo de células cuja função era desconhecida (NETTO, 2000; KING, RUBIN, 2003).

Em 1889, Oskar Minkowski e Joseph von Mering, na Universidade de Strasbourg, em experimentos com cães observaram que a retirada do pâncreas causava perda de glicose na urina destes animais, porém ainda faltava o elo que ligasse o pâncreas ao

diabetes. Foi quando em 1921, mais de 3000 anos depois dos primeiros relatos sobre a doença que, os pesquisadores Frederick Banting e Charles Best, no laboratório do professor de fisiologia John J. R. MacLeod, conseguiram finalmente encontrar uma peça fundamental neste enigma, isolaram a substância pancreática ativa, secretada endocrinamente, que regulava a homeostase glicêmica e a chamaram insulina. A descoberta rendeu o prêmio Nobel de Fisiologia em 1923 aos pesquisadores e proporcionou uma esperança no tratamento da doença (KING, RUBIN, 2003; ITR, 2006)

A revolução tecnológica do século XX permitiu grandes avanços no entendimento da patologia, nos mecanismos moleculares e na capacidade de diagnóstico. Entretanto, mesmo assim, a humanidade vive uma grande epidemia da doença.

Atualmente, o diabetes mellitus é compreendido por um grupo de diferentes desordens caracterizado por elevadas concentrações de glicose plasmática, decorrentes de uma deficiência relativa ou absoluta na produção de insulina ou em sua sinalização, ou ainda em uma sinergia dessas condições. O distúrbio metabólico primário dos carboidratos envolve de forma secundária e não menos importante lipídeos e proteínas, estando associado cronicamente a disfunções danosas em vários sistemas como: cardíaco, vascular, renal e nervoso (ZIMMET et al., 2001; MELO et al., 2012).

Desse modo, a classificação da doença se distribui em quatro grandes grupos (quadro 1) baseando-se em sua etiologia e, em fenômenos de sua causalidade (ambientais, biológicos e genéticos), ainda não totalmente elucidados pela ciência (SKYLER JS, et al 2017).

<b>Classificação etiológica de diabetes mellitus</b>	
<b>1</b>	<b>Tipo 1:</b> deficiência de insulina por destruição autoimune das células betas pancreáticas.
<b>2</b>	<b>Tipo 2:</b> Resistência à insulina combinada com perda progressiva de secreção insulínica.
<b>3</b>	<b>Gestacional:</b> hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de diabetes mellitus prévio
<b>4</b>	<b>Outros tipos de diabetes mellitus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monogênicos (MODY);</li> <li>- Diabetes neonatal;</li> <li>- Secundário a endocrinopatias;</li> <li>- Secundário a doenças do pâncreas exócrino;</li> <li>- Secundário a infecções;</li> <li>- Secundário a medicamentos.</li> </ul>

**Quadro 1**-Fonte: adaptado de American Diabetes Association - ADA; 2017.

### 1.2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2 E RESINTÊNCIA À INSULINA

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença complexa e multifatorial, responsável pela ocorrência de 90 a 95% dos casos. Entre os fatores de risco destaca-se o forte componente genético e histórico familiar, aliados a fatores ambientais como estilo de vida, componentes da síndrome metabólica e microbiota intestinal (NEWTON CA, RASKIN P. 2004).

A incidência é maior em indivíduos após a quarta década de idade, embora atualmente ocorra um grande aumento de casos em crianças e adolescentes, devido principalmente a fatores crescentes na sociedade contemporânea, como: inatividade física e obesidade (PRASAD, GROOP, 2015).

Em gênese o DM2 é gerado por uma falha na transdução do sinal entre a insulina e seu receptor, e a compreensão das bases moleculares da fisiopatologia necessita de entendimento de sua sinalização em células normais.

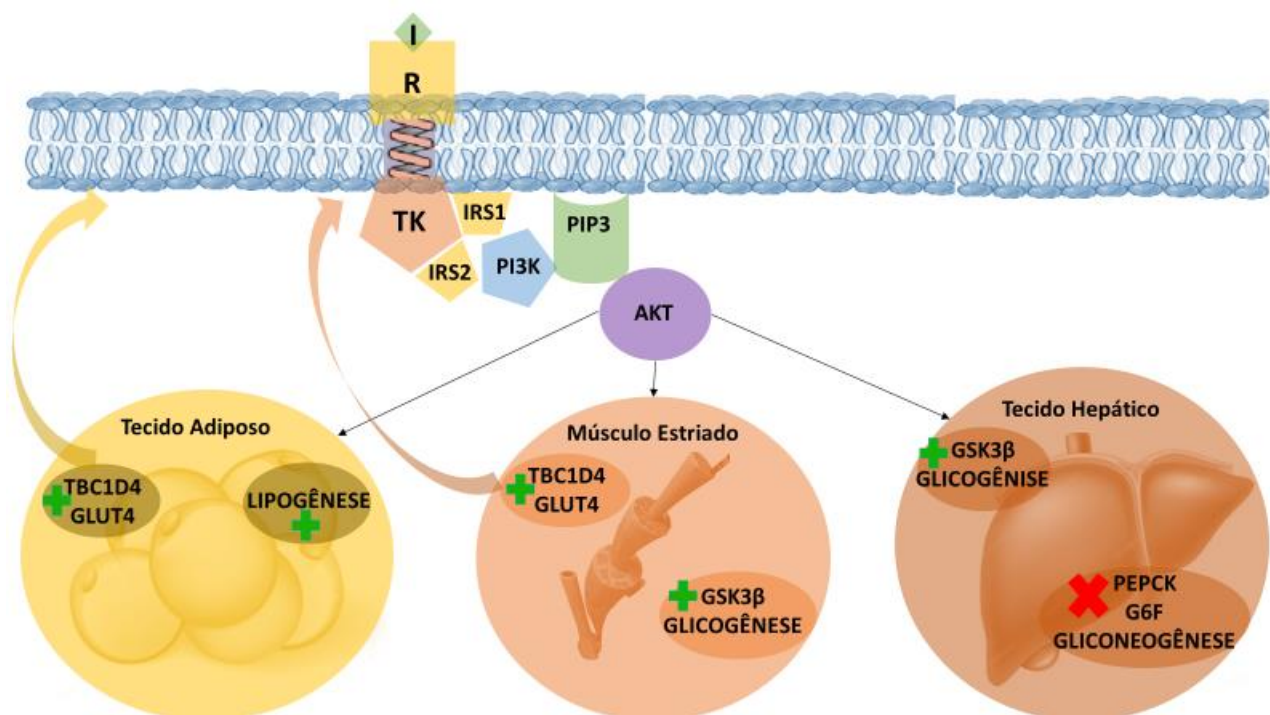
A insulina é um hormônio polipeptídico de 5,8 KDa que desencadeia suas respostas através de um receptor pertencente à família de tirosina quinases (RTKs), uma glicoproteína heterotetramérica composta por duas subunidades  $\alpha$  extracelulares de 135kDa (kahn, 1985) e duas subunidades  $\beta$  transmembrânicas de 95kDa com atividade tirosina cinase (KASUGA; KARLSSON; KAHN, 1982). A ligação do hormônio ao receptor produz uma mudança conformacional na estrutura proteica permitindo sua autofosforilação e, conseqüentemente a fosforilação de outros substratos em resíduos de tirosina (ULLRICH; SCHLESSINGER, 1990; AVRUCH, 1998). Quatro destes substratos pertencem à família dos substratos de receptor de insulina: IRS1, IRS2, IRS3 e IRS4. (BACKER et al., 1992). Entretanto no que diz respeito ao controle da glicemia os IRS1 e IRS2 possuem papel relevantes (ARAKI et al., 1994; WITHERS et al., 1998).

A jusante a fosforilação dos IRS, ocorre a ativação da enzima fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) em seus domínios SH2, provocando a dissociação de sua subunidade regulatória (p85) (MYERS et al., 1992). O que permite à subunidade catalítica (p110) ativar a fosforilação de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) e, conseqüentemente, a formação de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) (ALESSI; DOWNES, 1998; SALTIEL; KAHN, 2001). A formação de PIP3 recruta duas cinases para membrana plasmática via domínio PH, a PKB também denominada AKT; uma cinase serina/ treonina altamente preservada de invertebrados a mamíferos que possui três isoformas AKT1, AKT2 e AKT3 e, a proteína cinase 1 dependente de fosfoinositídeo (PDK1) que

consequentemente fosforíla a AKT em treonina 308 (SCHINNER et al., 2005; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

O sinal insulina/IR/PI3K/AKT coordena uma série de respostas celulares tecido dependentes, que participam do fluxo metabólico em direção ao anabolismo, dentre os vários mecanismos de ação destaca-se a atuação na homeostase glicídica (CARVALHO et al., 1996; PRADA et al., 2005; SONG et al., 1999) Figura 5. Nos hepatócitos ela inibe gliconeogênese controlando a expressão de enzimas chaves nesta rota metabólica como: PEPCK e G6F; favorece a glicogênese fosforilando a GSK3 $\beta$  que, uma vez ativada deixa de inibir a glicogênio sintase incentivando a síntese de glicogênio hepático. (FRAME; COHEN, 2001; FRAYN, 2002).

Nos adipócitos e miócitos ela ativa a proteína TBC1D4, antes denominada AS160, que inicia uma série de mecanismos relacionados a translocação e inserção de transportadores de glicose GLUT4 a membrana celular, alterando sua permeabilidade, e aumentando a dinâmica de fluxo da glicose. Também desencadeia processos lipogênicos no tecido adiposo e de síntese e preservação de glicogênio muscular via GSK3 $\beta$ /glicogênio sintase (NEWSHOLME; DIMITRIADIS, 2001; BOGAN, 2012).



**Figura 5** -Representação parcial da via de sinalização insulínica.

Como demonstrado acima, os eventos intracelulares que ocorrem após o acoplamento ligante/receptor são extremamente específicos e, é extremamente necessário para a homeostasia o balanço entre a fosforilação e desfosforilação de proteínas que

regulam processos biológicos iniciados por efetores extracelulares como: hormônios, citocinas, neurotransmissores e outros (HARRISON S et al.; 1999).

Componentes da síndrome metabólica são considerados uns dos principais fatores que desencadeiam processos inflamatórios altamente relacionados a diminuição da sinalização insulínica. A ativação TLR-4 (*toll like receptors 4*) por ácidos graxos livres (AGL), lipopolissacarídeos (LPS) e de receptores de citocinas por algumas adiponectinas como TNF- $\alpha$ , ativam mecanismos via JNK - IkK - IkK $\beta$  e fator de transcrição kB (NF-kB) aumentando a expressão gênica de citocinas inflamatória tornando esse um fenômeno de retroalimentação positiva, culminando com a fosforilação do IR e seus substratos 1-2 em serina, o que diminui a resposta intracelular a insulina (ZICK, 2004; BOURA-HALFON; ZICK, 2009). Outro mecanismo de destaque é a hiperatividade de proteínas tirosinas fosfatases (PTPs) importantes reguladoras de eventos de sinalização celular dependente de fosforilação em tirosina, sendo a PTP1B a principal fosfatase envolvida no sinal da insulina (ELCHEBLY, M. et al.; 1999; HIRATA, A.E. et al.; 2003).

Entretanto, é importante ressaltar que existem outros mecanismos que podem colaborar para uma depressão nas respostas metabólicas iniciadas pela insulina e, uma convergência desses fatores podem contribuir para o quadro fisiopatológico de resistência à insulina. O fato é, a tolerância à glicose diminuída gera uma hiper resposta secretória pelo tecido pancreático, que a priori mantém os níveis glicêmicos porém o avanço e progressão do quadro gera um ciclo vicioso, levando a falência das células beta promovendo a inabilidade da homeostase glicêmica e instalando-se o DM2 (WAJCHENBERG, 1992; DEMIDOVA, AMETOV, TITOVA, 2006; PRASAD, GROOP, 2015).

### **1.2.2 OUTRAS FORMAS DE DIABETES MELLITUS**

As outras formas de diabetes mellitus representam cerca de 10% dos casos diagnosticados, estão inclusos nesta categoria o diabetes mellitus tipo 1 caracterizado pela destruição progressiva das células betas pancreáticas, ocasionando deficiência absoluta na síntese e secreção de insulina, o diabetes gestacional, Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) uma forma monogénica da doença de origem autossômica dominante, algumas doenças endócrinas e neoplasias pancreáticas (GARDNER; TAI, 2012)

### 1.2.3 DIABETES MELLITUS E MELATONINA

A melatonina possui papel importante na regulação do metabolismo energético. Devido a seus efeitos cronobióticos, ela distribui adequadamente várias funções metabólicas, alocando a gliconeogênese hepática a períodos de repouso e, a secreção e sensibilidade à insulina a períodos de atividade, independentemente da espécie estudada. Vários trabalhos com roedores, demonstraram que ela é fundamental para adaptações metabolicamente estressantes como, exercício e jejum, assim como uma regulação normal do fluxo energético (CIPOLLA-NETO et al., 2014; LIMA et al., 1998; PICINATO et al., 2002a; ALONSO-VALE et al., 2004; BORGES-SILVA et al., 2005a e b, 2007)

A hiperglicemia periférica diminui drasticamente a síntese e secreção de melatonina pineal, tanto em animais diabéticos tipo I, Amaral et al (2014), quanto no modelo experimental de diabetes tipo II do rato Goto Kakizaki (FRESE et al., 2009). Sendo assim, essa diminuição na produção de melatonina no diabetes, resulta, como consequência, num agravamento do quadro fisiopatológico. Além disso, o polimorfismo genético dos receptores de melatonina, está associado a um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2. Foi relatado que variantes genéticas do MNTR1B, que codificam o receptor MT2, estão ligadas ao risco aumentado da doença (FORRESTEL et al., 2017).

Os trabalhos de Nogueira et al. (2011), determinaram que a remoção cirúrgica da pineal, alterou o ritmo endógeno da fosforilação proteína-treonina quinase (Akt), um marcador da atividade do receptor de insulina, e interrompeu a resposta hepática e muscular à insulina.

O tratamento terapêutico com melatonina tem demonstrado uma melhora neste cenário. Assim Montilla et al. (1998), Kanter et al (2006) em modelo diabético tipo I induzido por estreptozotocina, e Nishida et al (2002) em animais diabéticos tipo II, relatam em seus trabalhos uma melhora na hiperglicemia, hiperlipidemia e hiperinsulinemia, após a administração do hormônio. Além disso, Ramos-Lobo et al., 2015, mostraram que animais diabéticos tipo I induzidos por estreptozotocina, recompõe a ritmicidade circadiana, aumentado a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose após tratamento com melatonina. Semelhante à metformina, o hormônio pineal, pode aumentar a atividade da AMPK e, regular potencialmente a sensibilidade à insulina no fígado e músculo esquelético (RUI et al., 2016; FORRESTEL et al., 2017).

Notavelmente, a administração in vitro de melatonina protege as células beta dos efeitos deletérios da toxicidade da glicose, melhorando a sobrevivência das células beta e reduzindo as respostas ao estresse oxidativo nas células beta de roedores INS-1 832/13 e nas ilhotas humanas isoladas de indivíduos com diabetes tipo 2.(PARK et al., 2014). O tratamento crônico com melatonina também foi capaz de restaurar parcialmente a massa de células beta em um modelo de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (KANTER et al., 2006).

Em conjunto, esses estudos dão base a afirmação de que, reduções na secreção de melatonina, promovem resistência à insulina e hiperglicemia, e que, essas condições podem ser corrigidas com a administração exógena de melatonina.

#### **1.2.4 DIABETES MELLITUS E EXERCÍCIO FÍSICO**

O músculo esquelético corresponde à 40% da massa corporal absoluta (SMITH AG, MUSCAT GE, 2005). Ele é responsável por cerca de 30% do consumo energético e, em condições fisiológicas representa 75% do clareamento da glicose no sangue (NUUTILA P, KOIVISTO VA et al 1992, KOISTINEN; ZIERATH, 2002, ZIERATH et al., 2000) A mais de um século, sabe-se que os processos de contração muscular, desencadeados pelo exercício físico, seja aeróbio ou anaeróbio, promove melhoras na homeostase glicêmica (CHAUVEAU A, KAUFAMANN M, 1987) Neste sentido, o exercício físico é uma das principais modalidades terapêuticas para o diabetes tipo II. Lamentavelmente, e, com demasiada frequência, é um tratamento subutilizado. As modificações favoráveis na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina em geral se perdem com 24h após a última sessão de exercícios; conseqüentemente, o treinamento regular é imperativo, para preservar os efeitos de redução da glicemia, e, promover uma melhor sensibilidade à insulina. (MCARDLE et al, 2015).

Estudos em roedores e humanos evidenciaram que, atividade aeróbia a 75% do VO<sub>2</sub> máximo foi capaz de aumentar a fosforilação em tirosina do IRS1 e IRS2 e, a associação dessas proteínas com PI3K no músculo gastrocnêmio após o estímulo com insulina (Da Luz G et al.,2011). Além disso, outros trabalhos observaram uma maior fosforilação em serina da AKT, proteína fundamental para promover a translocação do GLUT4 para a membrana citoplasmática (WOJTASZEWSKI; RICHTER, 2006).

Além dos efeitos desencadeados na musculatura esquelética, o exercício físico promove adaptações favoráveis ao metabolismo da glicose em vários outros tecidos, como: fígado, tecido adiposo e pâncreas. Recentemente e, de forma elegante, Ana B.A.

Wagner et al, (2019) e Joji kusuyama et al, (2019), mostraram em sus trabalhos que, o treinamento físico em ratas penha, evoca adaptações epigenética, preservando a sensibilidade a insulina quando a prole era submetidas a dieta hiperlipídica.

Vários mecanismos moleculares então envolvidos na resposta do exercício físico ao metabolismo energético e sensibilidade à insulina, alguns permanecem subjacentes, outros, como a ativação de um importante sensor energético intracelular, a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), é melhor elucidado pela luz da ciência. A AMPK, uma proteína heterotrimérica que contém uma subunidade catalítica  $\alpha$  e duas subunidades regulatórias  $\beta$  e  $\gamma$  é ativada pelo processo de contração muscular (HARDIE, 2003) Os efeitos da ativação da AMPK são pleiotrópicos nos principais tecidos metabolicamente relevantes, como fígado, músculo esquelético, adiposo.(BEI B.ZHANG et al.,2009) Ela regula negativamente processos de biossíntese que consomem ATP, incluindo gliconeogênese, síntese de lipídios e proteínas.

A fosforilação desta molécula ativa vias celulares que, promovem o transporte de proteínas GLUT4 para superfície da membrana celular, no musculo esquelético e tecido adiposo (PAULI et al.,2007). Além disso, a ativação da AMPK inibe a atividade acetil-Coa carboxilase (ACC) que está envolvida em eventos metabólicos determinantes para o controle da produção hepática de glicose e, metabolismo do glicogênio no músculo e fígado (BARNES; ZIERATH, 2005; SHAW et al, 2005).

A resistência à insulina, por muitas vezes, está associada à disfunção mitocondrial muscular em indivíduos diabéticos tipo 2 (KELLEY et al., 2002). Neste sentido, um importante alvo da AMPK, é a modulação de uma molécula da família da sirtuínas, a SIRT1. A SIRT 1 está envolvida em mecanismos pós-transcricionais de deacetilação, importantes para o balanço glicêmico e biogênese mitocôndrial via PGC1- $\alpha$  (JORGENSEN S.B; RICHTER E.A; WOJTASZEWSKI J.F, 2006).

Outro possível alvo terapêutico da atividade física via AMPK é o tecido pancreático. A morfologia das células  $\beta$  pancreáticas, em ratos pré-diabéticos, era quase normal nos animais exercitados ou tratados com AICAR por oito semanas, indicando que, a ativação crônica da AMPK in vivo pode preservar a função das células  $\beta$ . (RASMUS POLD et al., 2005)

A inflamação crônica, oriunda do excesso de adiposidade, exerce papel de destaque na resistência insulínica, os mecanismos moleculares envolvidos apontam para alterações nas etapas iniciais da via de sinalização, que, envolvem à fosforilação de seu receptor e substratos em serina (DANDONA P et al, 2004)



Evidências científicas vem demonstrando que o treinamento físico promove uma diminuição deste processo inflamatório (PETERSEN AM, PEDERSEN BK, 2005). As proteínas intracelulares JNK, I $\kappa$ K, I $\kappa$ K- $\beta$  e, fator de transcrição NF- $\kappa$ B estão no centro da resposta celular ao estresse inflamatório (HOTAMISLIGIL GS et al., 1996) Após ser ativada a I $\kappa$ K pode diretamente fosforilar IRS-1 em resíduos de serina, atenuando a atividade de tirosinas (DEFRONZO RA, TRIPATHY D, 2009). A fosforilação de I $\kappa$ B, forma cadeias de poliubiquitinas que, então, induzem sua degradação proteossomal, liberando assim, a migração do fator de transcrição  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ao núcleo celular que, se liga ao DNA e induz a transcrição gênica de mediadores inflamatórios como TNF $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6 (interleucina 6) (BARMA P, et al 2009). Em animais obesos alimentados por dieta hiperlipídica, uma sessão aguda de natação diminuiu a fosforilação da JNK, bloqueou a via I $\kappa$ K/NF $\kappa$ B, reduzindo a fosforilação do IRS-1 em serina (ROPELLE E.R et al, 2007).

Neste sentido, a ativação de diversos mecanismos fisiológicos produzidos pelo exercício físico, culmina em um espectro de efeitos metabólicos benéficos, com o potencial de melhorar os mais variados distúrbios associados ao diabetes mellitus tipo 2.

## 9 CONCLUSÃO

Nossos resultados apontaram que o tratamento com melatonina e o treinamento físico produziram uma melhora no quadro fisiopatológico do diabetes DM2 em ratos Goto Kakizaki. O tratamento melhorou o metabolismo da glicose como demonstrado em testes de GTT e ITT. A morfologia da ilhota pancreática foi preservada nos animais que receberam os tratamentos, além do que, houve um efeito combinado entre os dois tratamentos. Entretanto, faz-se necessários estudos posteriores para aperfeiçoar o entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na modulação do tecido pancreático provocados pelo treinamento físico e a suplementação com melatonina, pensando em novos avanços terapêuticos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

## 12 REFERÊNCIAS

AFEICHE, S.C.; AMARAL, F.G.; VILLELA, D.C.M.; ABRAHÃO, M.V.; PERES, R.; CIPOLLA-NETO, J. Melatonin and the pineal gland. In: ROMANO, E.; De LUCA, S. New research on neurosecretory systems. **New York: Nova Science Publishers, Inc.**, p. 151-177, 2008.

ALESSI, D. R.; DOWNES, C. P. The role of PI 3-Kinase in insulin action. **Biochim Biophys Acta**, v. 1436, n. 1-2, p. 151-164, 1998.

ALMON, RR, DUBOIS, DC, LAI, W., XUE, B., NIE, J. E JUSKO, WJ. Análise da expressão gênica de papéis hepáticos na causa e desenvolvimento de diabetes em ratos Goto-Kakizaki. **J. Endocrinol.** 200, 331-346. doi: 10.1677 / JOE-08-0404.2009.

ALONSO M, COLLADO PS, GONZÁLEZ-GALLEGO J. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. **J Pineal Res.**41(1):8-14.2006.

ALONSO-VALE M, ANDREOTTI S, PERES SB, ANHÊ GF, DAS NEVES BORGES-SILVA C, NETO JC, LIMA FB. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**288(4):E805-12.2005.

ANHÊ, G.F.; CAPERUTO, L.C.; PEREIRA-DA-SILVA, M.; SOUZA, L.C.; HIRATA, A.E.; VELLOSO, L.A.; CIPOLLA-NETO, J.; CARVALHO, C.R. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. **J. Neurochem.**, v. 90, n. 3, p. 559-566, 2004.

AMARAL FGD, TURATI AO, BARONE M, SCIALFA JH, DO CARMO BUONFIGLIO D, PERES R, PELICIARI-GARCIA RA, AFEICHE SC, LIMA L, BORDIN S, REITER RJ, MENNA-BARRETO L, CIPOLLA-NETO J. Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. **J. Pineal Res.**, v.57, p. 67–79. 2014.

AMARAL FGD, ANDRADE-SILVA J, KUWABARA WMT, CIPOLLA-NETO. J New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. **Expert Rev Endocrinol Metab.**14(4):293-300. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158.2019.

ANHÊ, G.F.; CAPERUTO, L.C.; PEREIRA-DA-SILVA, M.; SOUZA, L.C.; HIRATA, A.E.; VELLOSO, L.A.; CIPOLLA-NETO, J.; CARVALHO, C.R. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. **J. Neurochem.**, v. 90, n. 3, p. 559-566, 2004.

ANOTHASINTAWEE, T.; LERTRATTANANON, D.; THAMAKAISON, S.; KNUTSON, K. L.; THAKKINSTIAN, A.; REUTRAKUL, S. Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients. **Chronobiol Int.**, v.34, p.393–402, 2017.

ARAKI, E. et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v. 372, n. 6502, p. 186-190, 1994.

ARENDRT, J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: **Chapman & Hill**, 1995.

ARGOUD K, WILDER SP, MCATEER MA. Genetic control of plasma lipid levels in a cross derived from normoglycaemic Brown Norway and spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. **Diabetologia** 49:2679–2688.2006.

AVRUCH, J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. **Mol. Cell Biochem.**, v.182, p.31–48, 1998.

BACKER, J. M.; MYERS, M. G. JR.; SHOELSON, S. E.; CHIN, D. J.; SUN, X. J.; MIRALPEIX, M.; HU, P.; MARGOLIS, B.; SKOLNIK, E. Y.; SCHLESSINGER, J. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **The Embo Journal**.v.11, n.9, p.3469-3479, 1992.

BARMA P, et al. Lipid induced overexpression of NF-kB in skeletal muscle cells in linked to insulin resistance. **Biochimica et Biophysica Acta**; 1792:190-200. 2009.

BARNES BR, ZIERATH JR. Role of AMP-activated protein kinase in the control of glucose homeostasis. **Curr Mol Med** 2005;5:341-8.

BESSA LIMA; MIRIAM H. FONSECA-ALANIZ; JULIE TAKADA; MARIA ISABEL C. ALONSO-VALE. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. **Arq Bras Endocrinol Metab**.vol.50 no.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200008. 2006

BEI B.ZHANG, GAOCHAO ZHOU, CAILI. AMPK: An Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome. Volume 9, Issue 5, Pages 407-4166 May 2009.

BOGAN JS. Regulation of glucose transporter translocation in health and diabetes. **Annu Rev Biochem.** v,81, p.507–532, 2012.

BORGES-SILVA, C.N.; ALONSO-VALE, M.I.; FRANZÓI-DE-MORAES, S.M.; TAKADA, J.; PERES, S.B.; ANDREOTTI, S.; SKORUPA, A.L.; CIPOLLA-NETO, J.; PITHON-CURI, T.C.; LIMA, F.B. Pinealectomy impairs adipose tissue adaptability to exercise in rats. **J. Pineal Res.**, v. 39, n. 2, p. 178-84, 2005a.

BORGES-SILVA, C.N.; FONSECA-ALANIZ, M.H.; ALONSO-VALE, M.I.; TAKADA, J.; ANDREOTTI, S.; PERES, S.B.; CIPOLLA-NETO, J.; PITHON-CURI, T.C.; LIMA, F.B. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. **J. Pineal Res.**, v. 39, n. 2, p. 178-84, 2005b.

BORGES-SILVA, C.N.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.; PERES, S.B.; FONSECA-ALANIZ, M.H.; ANDREOTTI, S.; CIPOLLA-NETO, J.; PITHON-CURI, T.C.; LIMA, F.B. Pinealectomy reduces hepatic and muscular glycogen content and attenuates aerobic power adaptability in trained rats. **J. Pineal Res.**, v. 43, n. 1, p. 96-103, 2007.

BOURA-HALFON S, ZICK Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**296(4):E581-91. doi: 10.1152/ajpendo.90437.2009.

BROOKS, G. A. The lactate shuttle during exercise and recovery. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v. 18, p. 360-368, 1986.

BURKHARDT S, TAN DX, MANCHESTER LC, HARDELAND R, REITER RJ. Detection and quantification of the antioxidant melatonin in Montmorency and Balaton tart cherries (*Prunus cerasus*). **J. Agric. Food Chem.** 49, 10, 4898-4902.2001.

BUXTON OM, FRANK SA, L'HERMITE-BALÉRIAUX M, LEPROULT R, TUREK FW, VAN CAUTER E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. **Am J Physiol.**273(3 Pt 1):E536-42.1997.

CARDINELI D.P, VACAS M.I. Cellular and molecular mechanisms controlling melatonin release by mammalian pineal glands. **Cell Mol Neurobiol**;7(4):323-37.1987.

CARVALHO, C. R. O. et al. Effect of aging on insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of rats. **Endocrinology**.v. 137, n. 1, p. 151-159, 1996.

CIPOLLA-NETO, J.; AFECHE, S.C. The Role of the Retrochiasmatic Area in the Control of Pineal. **Metabolism Neuroendocrinology** ;69:97-1999.

CIPOLLA-NETO, J.; AFECHE, S.C. Glândula Pineal. In: **AIRES, M.M (Ed.) Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 981-990.

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; AFECHE, S. C.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **J. Pineal Res.**, v. 56, p. 371–381, 2014.

CHAUVEAU A, KAUFAMANN M. Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. **C R Hebd Seances Acad Sci**;104(1):1126-32.1987.

COLLIN, J.P. Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri. In: WOLSTENHOLME, G.E.W.; KNIGHT, J. *The Pineal Gland*. London: **J. A. Churchill**. p. 79–125.1971.

COSTES, S.; BOSS, M.; THOMAS, A. P.; MATVEYENKO, A. V. Activation of melatonin signaling promotes  $\beta$ -cell survival and function. **Mol Endocrinol.**, v.29, p.682–692, 2015.

COSKUN O, OCAKCI A, BAYRAKTAROGLU T, KANTER M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. **Tohoku J Exp Med.**203(3):145-54.2004.

DA LUZ G, FREDERICO MJ, DA SILVA S, VITTO MF, CESCINETTO PA, DE PINHO RA, PAULI JR, SILVA AS, CINTRA DE, ROPELLE ER, DE SOUZA CTd.

Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. **Eur J Appl Physiol.**111(9):2015-23. doi: 10.1007/s00421-010-1802-2. 2011.

DANDONA P, ALJADA A, BANDYOPADHYAY A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends immunology**;25(1):4-7.2004.

DEFRONZO RA, TRIPATHY D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2009;32(2):157-163.2009.

DEMIDOVA TIU, AMETOV AS, TITOVA OI. Metabolic and hemodynamic effects of pioglitazone in obese patients with type 2 diabetes. **Klin Med (Mosk)**.84(10):44-8.2006.

EHSSES JA, PERREN A, EPPLER E, RIBAUX P, POSPISILIK JA, MAOR-CAHN R, GUERPEL X, ELLINGSGAARD H, SCHNEIDER MK, BIOLLAZ G, FONTANA A, REINECKE M, HOMO-DELARCHE F, DONATH M. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. **Diabetes**. 56(9):2356-70. 2007.

EKNOYAN G. A history of diabetes mellitus -- a disease of the kidneys that became a kidney disease. **J Nephrol**;19 Suppl 10:S71-4.2006.

ELCHEBLY, M. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. **Science**. 283, 1544-8. 1999.

EZAGOURI S, ZWIGHAFT Z, SOBEL J, BAILLIEUL S, DOUTRELEAU S, LADEUIX B, GOLIK M1, VERGES S, ASHER G. Physiological and Molecular Dissection of Daily Variance in Exercise Capacity. **Cell Metab**. 2;30(1):78-91.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.012.2019..

FARIAS TDSM, PAIXAO RID, CRUZ MM, DE SA RDCDC, SIMÃO JJ, ANTRACO VJ, ALONSO-VALE MIC. Melatonin Supplementation Attenuates the Pro-Inflammatory Adipokines Expression in Visceral Fat from Obese Mice Induced by A High-Fat Diet. **Cells**.;8(9). pii: E1041. doi: 10.3390/cells8091041.2019.

FAVERO, G.; STACCHIOTTI, A.; CASTREZZATI, S.; BONOMINI, F.; ALBANESE, M.; REZZANI, R.; RODELLA, L.F. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese ( ob/ob ) mice. **Nutr. Res**. 35, 891–900.2015.

FLORES MB, FERNANDES MF, ROPELLE ER, FARIA MC, UENO M, VELLOSO LA, SAAD MJ, CARVALHEIRA JB. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. **Diabetes**. Sep; 55(9):2.554-61.2006.

FORRESTEL AC, MIEDLICH SU , YURCHESHEN M , WITTLIN SD , SELIX MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonina. **Diabetologia**; 60 (5): 808-822. doi: 10.1007 / s00125-016-4175.2017.

FRAME, S.; COHEN, P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. **Biochem. J.**, v.359, p.1–16, 2001.

FRAYN, K. N. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. **Diabetologia**. v.45, ed.9, p.1201–10, 2002.

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

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

GALLI J, LI LS, GLASER A, OSTENSON CG, JIAO H, FAKHRAI-RAD H, JACOB HJ, LANDER ES, LUTHMAN H. Genetic analysis of non-insulin dependent diabetes mellitus in the GK rat. **Nat Genet**.12(1):31-7.1996.

GARCIA, R.A.P.; AFECHÉ, S.C.; SCIALFA, J.H.; AMARAL, F.G.; SANTOS, S.H.J.; LIMA, F.B.; YOUNG, M.E.; CIPOLLA-NETO, J. Insulin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. **Life Sci.**, v. 82, p.108-114, 2008.

GARDNER, D. S.; TAI, E. S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the Young (MODY). **Diabetes. Metab. Syndr. Obes.** V.5, p.101–108, 2012

GILLETTE MU, MITCHELL JW. Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively responsive and integrative. **Cell Tissue Res.** 309(1):99-107.2002.

GIROIX MH , IRMINGER JC , LACRAZ L , NOLL C , CALDERARI S , EHSES JA , COULAUD J , CORNUT H , KASSIS N , SCHMIDLIN F , PAUL JL , KERGOAT H , JANEL N , HALBAN PA , HOMO-DELARCHE F. Hypercholesterolaemia, signs of islet microangiopathy and altered angiogenesis precede onset of type 2 diabetes in the Goto–Kakizaki (GK) rat. **Diabetologia**. 54 (9): 2451-62. doi: 10.1007 / s00125-011-2223-4.2011.

GOTO Y.; KAKIZAKI, M.; MASAKI, N. Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats. **Proc Jpn Acad.** v. 5, p. 80-85, 1975.

GOTO, Y.; KAKIZAKI, M.; MASAKI, N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. **Tohoku J. exp. Med.**, v. 119 p. 85-90, 1976.

GROOP L, PRASAD R.B. Genetics of Type 2 Diabetes: It Matters From Which Parent We Inherit the Risk. **Rev Diabet Stud**, 12(3-4):233-242.2015.

GAUGUIER D, FROGUEL P, PARENT V, BERNARD C, BIHOREAU MT, PORTHA B, JAMES MR, PENICAUD L, LATHROP M, KTORZA A. Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat. **Nat Genet.** ;12(1):38-4.1996.

HARDELAND, R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillators. **J Pineal Res.**, v 62, ed.12, p.377, 2017.

HARDIE DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. **Endocrinology**. 144:5179-83.2003.

HARRISON, S., PAGE, C.P. & SPINA, D. Airway nerves and protein phosphatases. **Gen Pharmacol** 32, 287-98 (1999).

HIRATA, A.E. et al. Modulation of IR/PTP1B interaction and downstream signaling in insulin sensitive tissues of MSG-rats. **Life Sci** 73, 1369-81 (2003).

HOTAMISLIGIL GS, PERALDI P, BUDAVARI A, ELLIS R, WHITE MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosinekinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. **Science**.;271(5249):665-8.1996.

HUANG HH, FARMER K, WINDSCHEFFEL J, YOST K, POWER M, WRIGHT DE, STEHNO-BITTEL L. Exercise increases insulin content and basal secretion in pancreatic islets in type 1 diabetic mice. **Exp Diabetes Res**.2011:481427. doi: 10.1155/2011/481427.2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes atlas. 10th ed. 2018.

JØRGENSEN SB, RICHTER EA, WOJTASZEWSKI JF. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. **J. Physiol**. 574 (Pt 1): 17-31.2006.

KANTER, M., UYSAL, H., KARACA, T., SAGMANLIGIL, H.O. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. **Arch. Toxicol.**, v. 80, n. 6, p. 362-369, 2006.

KAPPERS JA. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. **Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie**, Volume 52, Issue 2, pp 163–215.1960.

KASUGA M, KARLSSON FA, KAHN CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science**. 8;215(4529):185-7.1982.

KELLEY DE, HE J, MENSHIKOVA EV, RITOV VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. **Diabetes**. 51(10):2944-50.2002.

KIM, K. H.; WOO, H. Y.; LIM, S. W. Association Study of a Serotonin Receptor 2A Gene -1438A/G Polymorphism and Anxiety-Related Traits. **Psychiatry Investig**. Dec;5(4):244-6. 2008.

KING K.M, RUBIN G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. **British Journal of Nursing**.Vol. 12, No. 18.2003.

KOISTINEN. A; ZIERATH J.R. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. **Ann Med.**; V. 34, n 6, p.410-418, 2002.

KORF, H.W. Evolution of melatonin-producing pinealocytes. In: OLCESE, J. Melatonin After Four Decades. New York: **Kluwer/Plenum**. p. 17–29.2000.



KUWABARA WMT, PANVELOSKI-COSTA AC, YOKOTA CNF1, PEREIRA JNB1, FILHO JM, TORRES RP, HIRABARA SM, CURI R, ALBA-LOUREIRO TC. Comparison of Goto-Kakizaki rats and high fat diet-induced obese rats: Are they reliable models to study Type 2 Diabetes mellitus? **PLoS One**.12(12):e0189622. doi: 10.1371/journal.pone.0189622.2017.

JAIN D, WEBER G, EBERHARD D, MEHANA AE, EGLINGER J, WELTERS A, BARTOSINSKA B, JERUSCHKE K, WEISS J, PÄTH G, ARIGA H, SEUFERT J, LAMMERT E. DJ-1 Protects Pancreatic Beta Cells from Cytokine- and Streptozotocin-Mediated Cell Death. **PLoS One**.30;10(9):e0138535.doi: 10.1371/journal.pone.0138535. 2015.

JESSEN N, GOODYEAR LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol** ;99(1):330-7.2005.

LEIBOWITZ, A.; PELEG, E.; SHARABI, Y.; SHABTAI, Z.; SHAMISS, A.; GROSSMAN, E. The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome, **Am. J. Hypertens.**, v. 21, p.348–351, 2008.

LAITINEN S, STAELS B. Potential roles of ROR- $\alpha$  in cardiovascular. **Endocrinology**. Nucl Recept Signal. Published online. doi: 10.1621/nrs.01011.2003.

LIMA, F.B.; MACHADO, U.F.; BARTOL, I.; SERAPHIM, P.M.; SUMIDA, D.H.; MORAES, S.M.F.; HELL, N.S.; OKAMOTO, M.N.O.; SAAD, M.J.; CARVALHO, C.R.O.; CIPOLLA-NETO, J. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. E934- E941. (Endocrinol. Metab., 38).1998.

LINNEMANN AK, BLUMER J, MARASCO MR, BATTIOLA TJ, UMHOEFER HM, HAN JY3, LAMMING DW, DAVIS DB. Interleukin 6 protects pancreatic  $\beta$  cells from apoptosis by stimulation of autophagy. **FASEB J**.31(9):4140-4152. doi: 10.1096/fj.201700061RR.2017.

NEWSHOLME, E.A.; DIMITRIADIS, G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**. v.109, Suppl., 2, p.122–34, 2001.

NUUTILA P, KOIVISTO VA, KNUUTI J, RUOTSALAINEN U, TERÄS M, HAAPARANTA M, BERGMAN J, SOLIN O, VOIPIO-PULKKI LM, WEGELIUS U. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo.**J Clin Invest.**, v. 89(6):1767-74.1992.

MATAFOME P, NUNES E, LOURO T, AMARAL C, CRISÓSTOMO J, RODRIGUES L, MOEDAS AR, MONTEIRO P, CIPRIANO A, SEIÇA R. A role for atorvastatin and insulin combination in protecting from liver injury in a model of type 2 diabetes with hyperlipidemia. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**.379(3):241-51. doi: 10.1007/s00210-008-0363-y.2009.

MAZEPA RC, CUEVAS MJ, COLLADO PS, GONZÁLEZ-GALLEGO J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. **Life Sci.** v., 66(2):153-60.2000.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. L.; KATCH, V. L.; **Fisiologia do Exercício; Energia, Nutrição e Desempenho Humano.** Ed. Guanabara Koogan; 6 ed.; Rio de Janeiro, 2015.

MCMULLAN, C. J.; SCHERNHAMMER, E. S.; RIMM, E. B.; HU, F. B.; FORMAN, J. P. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. **JAMA**, v.309, p.1388–96, 2013.

MELO, R. M. Efeitos da suplementação com melatonina e do treinamento físico aeróbio sobre o perfil metabólico de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. 2012. 75 f. **Tese (Doutorado)** - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MENDES C, LOPES AM, DO AMARAL FG, PELICIARI-GARCIA RA, TURATI ADE O, HIRABARA SM, SCIALFA FALCÃO JH, CIPOLLA-NETO J. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. **J Pineal Res.** 2013 Oct;55(3):229-39. doi: 10.1111/jpi.12065. Epub 2013.

MOLLER M.D. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. **First published.**10.1002/jemt.1070210303.1992.

MONTILLA PL, VARGAS JF, TÚNEZ IF, MUÑOZ DE AGUEDA MC, VALDELVIRA ME, CABRERA ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. **J Pineal Res.**25(2):94-100.1998.

MORGAN, P.; BARRET, P.; HOWELL, H.; HELLIWEL, R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. **Neurochem. Int.**,v. 24, p. 101-146, 1994.

MOVASSAT J, PORTHA B. Early administration of keratinocyte growth factor improves  $\beta$ -cell regeneration in rat with streptozotocin-induced diabetes. **J Endocrinol.**,195(2):333-40.2007.

MOVASSAT, J., BAILBE, D., LUBRANO-BERTHELIER, C., PICAREL-BLANCHOT, F., BERTIN, E., MOUROT, J. O acompanhamento de ratos GK durante o pré-diabetes destaca o aumento da ação da insulina e a deposição de gordura, apesar da baixa secreção de insulina. *Sou. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294, E168-E175. doi: 10.1152 / ajpendo.00501.2008.

MYERS, M. G. et al. IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.**, v. 89, n. 21, p. 10350-10354, 1992.

NATALICCHIO A, MARRANO N, BIONDI G, SPAGNUOLO R, LABARBUTA R, PORRECA I, CIGNARELLI A, BUGLIANI M, MARCHETTI P, PERRINI S, LAVIOLA L, GIORGINO F. The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated

Fatty Acids and Promotes Pancreatic  $\beta$ -Cell Survival and Insulin Secretion. **Diabetes**.66(11):2849-2856. doi: 10.2337/db17-0002.2017.

NEWTON CA, RASKIN P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. **ArchIntern Med**.164(17):1925-31.2004.

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

NEWSHOLME, E.A.; DIMITRIADIS, G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**. v.109, Suppl., 2, p.122–34, 2001.

NOGUEIRA TC, LELLIS-SANTOS C, JESUS DS ET AL. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. **Endocrinology**. v., 152:1253–1263.2011.

NARENDRAN P, SOLOMON TP, KENNEDY A, CHIMEN M, ANDREWS RC. The time has come to test the beta cell preserving effects of exercise in patients with new onset type 1 diabetes. **Diabetologia**.58(1):10-8. doi: 10.1007/s00125-014-3412-8.2015.

NUUTILA P, KOIVISTO VA, KNUUTI J, RUOTSALAINEN U, TERAS M, HAAPARANTA M, et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heartand skeletal muscle in vivo. **The J Clin Invest**.89(6):1767-74;1992.

OHAROMARI LK, DE MORAES C, NAVARRO AM. Exercise Training but not Curcumin Supplementation Decreases Immune Cell Infiltration in the Pancreatic Islets of a Genetically Susceptible Model of Type 1 Diabetes. **Sports Med Open**.(1):15. doi: 10.1186/s40798-017-0082-3.2017.

PANG DT, SHARMA BR, SHAFER JA, WHITE MF, KAHN CR. Predominance of tyrosine phosphorylation of insulin receptors during the initial response of intact cells to insulin. **J Biol Chem**. v., 10;260(11):7131-6.1985.

PANG S.C, BROWN M.B, TANG L.P. G-protein linked melatonin binding sites in the chicken lung. **Neuroscience Letters**. v., 162, Issues 1–2, 12, Pages 17-20.1993.

PARK JH, SHIM HM, NA AY, BAE KC, BAE JH, IM SS, CHO HC, SONG DK. Melatonin prevents pancreatic beta-cell loss due to glucotoxicity: the relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. **J Pineal Res**. v.,56:143–153 doi: 10.1111/jpi.12106.2014.

PAULA FM, LEITE NC, VANZELA EC, KURAUTI MA, FREITAS-DIAS R, CARNEIRO EM, BOSCHERO AC, ZOPPI CC. Exercise increases pancreatic  $\beta$ -cell viability in a model of type 1 diabetes through IL-6 signaling. **FASEB J**.29(5):1805-16. doi: 10.1096/fj.14-264820.2015.

PAULA FMM, LEITE NC, BORCK PC, FREITAS-DIAS R, CNOP M, CHACON-MIKAHIL MPT, CAVAGLIERI CR, MARCHETTI P, BOSCHERO AC, ZOPPI CC, EIZIRIK DL. Exercise training protects human and rodent  $\beta$  cells against endoplasmic reticulum stress and apoptosis. **FASEBJ**.32(3):1524-1536. doi: 10.1096/fj.201700710R.2018.

PAULI JR, ROPELLE ER, CINTRA DE CARVALHO FILHO MA, MORAES JC, DE SOUZA CT, ET AL. Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein Kinase B/Akt in dietary induced obese Wistar rats. **J Physiol**.,586:659-71; 2007.

PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**.,v98(4):1154-62, 2005.

PRADA, P. O. et al. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology**., v. 146, n. 3, p. 1576-1587, 2005.

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

PORTHA B1, LACRAZ G, KERGOAT M, HOMO-DELARCHE F, GIROIX MH, BAILBÉ D, GANGNERAU MN, DOLZ M, TOURREL-CUZIN C, MOVASSAT J. The GK rat beta-cell: a prototype for the diseased human beta-cell in type 2 diabetes? **Mol Cell Endocrinol**.,v297(1-2):73-85. doi: 10.1016/.2009.

QU D, LIU J, LAU CW, HUANG Y. IL-6 no diabetes e complicações cardiovasculares. **Br J Pharmacol**.171 (15): 3595-603. doi: 10.1111 / bph.12713.2014.

RAJALA MW, SCHERER PE. MINIREVIEW.The adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**. v., 144:3765-73.2003.

RASMUS POLD, LASSE S. JENSEN, NIELS JESSEN, ESBEN S. BUHL, OLE SCHMITZ, ALLAN FLYVBJERG, NOBUHARU FUJII, LAURIE J. GOODYEAR, CARSTEN F. GOTFREDSEN, CHRISTIAN L. BRAND, STEN LUND. Long-Term AICAR Administration and Exercise Prevents Diabetes in ZDF Rats. **Diabetes**.,v 54(4): 928-934.2005.

REITER R.J. Neuroendocrine effects of light. **Int J Biometeorol**.,v35(3):169-75.1991.

REITER R.J. TAN D.X. Melatonin relieves the neural oxidative burden that contributes to dementias. **Ann N Y Acad Sci**.,v1035:179-96.2004.

REPERT, S.M.; WEAVER, D.R.; GODSON, C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. **Trends Pharmacol Sci**., v. 17, p. 100-102, 1996.

RIOS-LUGO MJ, JIMENEZ-ORTEGA V, CANO-BARQUILLA P, MATEOS PF, SPINEDI EJ, CARDINALI DP, ET AL. Melatonin counteracts changes in hypothalamic gene expression of signals regulating feeding behavior in high-fat fed rats. *Horm Mol Biol Clin Investig.*, v. 21:175–83.10.1515/hmbci-2014-0041.2010.

RIOS-LUGO, M. J.; CANO, P.; JIMENEZ-ORTEGA, V.; FERNÁNDEZ-MATEOS, M.P.; SCACCHI, P. A.; CARDINALI, D. P.; ESQUIFINO, A. I. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats, *J. Pineal Res.*, v. 49, p.342–348, 2010.

ROPELLE ER, PAULI JR, PRADA PO, DE SOUZA CT, PICARDI PK, CINTRA DE, ET AL. Reversal of diet-induced insulin resistance with single bout of exercise in the rat the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol.*; v.577:997-1007. 2007.

ROPELLE ER, FLORES MB, CINTRA DE, ROCHA GZ, PAULI JR, MORARI J, DE SOUZA CT, MORAES JC, PRADA PO, GUADAGNINI D, MARIN RM, OLIVEIRA AG, AUGUSTO TM, CARVALHO HF, VELLOSO LA, SAAD MJ, CARVALHEIRA JB. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biology.*, v. 1000465. doi: 10.1371/journal.pbio.1000465.2010.

ROPELLE ER, PAULI JR, FERNANDES MF, ROCCO SA, MARIN RM, MORARI J, SOUZA KK, DIAS MM, GOMES-MARCONDES MC, GONTIJO JA, FRANCHINI KG, VELLOSO LA, SAAD MJ, CARVALHEIRA JB. A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes.*, v.57(3):594-605. 2007

RUI BB, CHEN H, JANG L1, LI Z, YANG JM, XU WP, WEI W. Melatonin upregulates the activity of AMPK and attenuates lipid accumulation in alcohol-induced rats. *Alcohol Alcohol.* 51(1):11-9. doi: 10.1093/alcalc/agv126.2016.

RUBIO-SASTRE, P.; SCHEER, F. A.; GÓMEZ-ABELLÁN, P.; MADRID, J. A.; GARAULET, M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep.*, v.37, p.1715–19, 2014.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.*, v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001.

SATO S, BASSE AL, SCHÖNKE M, CHEN S, SAMAD M, ALTINTAŞ A, LAKER RC, DALBRAM E, BARRÈS R, BALDI P, TREEBAK JT, ZIERATH JR, SASSONE-CORSI P. Time of Exercise Specifies the Impact on Muscle Metabolic Pathways and Systemic Energy Homeostasis. *Cell Metab.* 2;30(1):92-110.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.013.2019.

SHAW RJ, LAMIA KA, VASQUEZ D, KOO SH, BARDEESY N, DEPINHO RA, ET AL. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science.*, v.310:1642-6.2005.

SCHINNER, S. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabetic Medicine.*, v. 22, n. 6, p. 674-682, 2005.

SIMSEK N, KAYA M, KARA A, CAN I, KARADENIZ A, KALKAN Y. Effects of melatonin on islet neogenesis and beta cell apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats: an immunohistochemical study. **Domest Anim Endocrinol.**43(1):47-57. doi: 10.1016/j.domaniend.2012.02.002.2012.

SKYLER JS, BAKRIS GL, BONIFACIO E, DARSOW T, ECKEL RH, GROOP L ET AL. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes.**, v. 66(2):241-55.2017.

SMIRNOV VE, MANVELOV LS. Risk factors of vascular brain disorders in patients with diabetes mellitus. **Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.**, v.(Suppl 3):8-15.2001.

SMITH AG, MUSCAT GE. Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease.**Int J Biochem Cell Biol.**, v. 37(10):2047-63.2005.

SOARES AF, NISSEN JD, GARCIA-SERRANO AM, NUSSBAUM SS1, WAAGEPETERSEN HS, DUARTE JMN. Glycogen metabolism is impaired in the brain of male type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. **J Neurosci Res.**97(8):1004-1017. doi: 10.1002/jnr.24437.2019.

SONG, X. M. et al. Muscle fiber type-specific defects in insulin signal transduction to glucose transport in diabetic GK rats. **Diabetes.**, v. 48, n. 3, p. 664-670, 1999.

STEINHILBER, D.; BRUNGS, M.; WERZ, O.; WIESENBERG, I.; DANIELSSON, C.; KAHLEN, J.P.; The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 270(13):7037-40. 1995.

SUGDEN M.C, LALL H.S, HARRIS R.A. Selective modification of the pyruvate dehydrogenase kinase isoform profile in skeletal muscle in hyperthyroidism: implications for the regulatory impact of glucose on fatty acid oxidation. **J Endocrinol.**, v. 167(2):339-45.2000.

TAN D.X REITER RJ, MANCHESTER LC. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. **Curr Top Med Chem.**, v. 2(2):181-97.2002.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights in to insulin action. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, ed. 7, v.2, p.85–96, 2006.

TEIXEIRA, P. S. A. Caracterização do treinamento físico experimental de endurance em esteira adaptada através de marcadores metabólicos energéticos. 2010. 172 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas)** – Centro de Ciências da saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2010.

TEKULA S, KHURANA A, ANCHI P, GODUGU C. Withaferin-A attenuates multiple low doses of Streptozotocin (MLD-STZ) induced type 1 diabetes. **Biomed Pharmacother.** 106:1428-1440. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.090.2018.

ULLRICH, A.; SCHLESSINGER, J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. **Cell.**, v.61, p.203–212, 1990.

VAN-GEIJLSWIJK, I.; KORZILIUS, H. P.; SMITS, M. G. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. **Sleep**, v. 33, p.1605–1, 2010.

VILLAR-PALASI C, FARESE RV. Impaired skeletal muscle glycogen synthase activation by insulin in the Goto-Kakizaki (G/K) rat. **Diabetologia**.37(9):885-8.1994.

VOLLRATH, L. The pineal organ. In: OKSCHE, A.; VOLLRATH, L. **Handbuch Der Mikroskopischen Anatomie Des Menschen.**, v. 6/7. Berlin: Springer, 1981.

WAJCHENBERG BL1, SANTOMAURO AT, GIANNELLA-NETO D, BORGHI VC, PORRELLI RN.Short- and long-term gliclazide effects on pancreatic islet cell function and hepatic insulin extraction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 17(2):89-97.1992.

WOLDEN-HANSON T, MITTON DR, MCCANTS RL, YELLON SM, WILKINSON CW, MATSUMOTO AM, ET AL. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. **Endocrinology.**, v. 141:487–97.10.1210.141.2.7311.2000.

WOJTASZEWSKI JF, RICHTER EA. Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: focus on molecular mechanisms in muscle. **Essays Biochem.**, v. 42:31-46.2006.

WITHERS, D. J. et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature**, v. 391, n. 6670, p. 900-904, 1998.

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

ZICK Y. Molecular basis of insulin action. **Novartis Found Symp**.262:36-50; disucssion 50-5, 2.2004

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J.; Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature.**, v. 414: 782-7, 2001.

ZIRATH J.R.; KROOK A., WALLERH-HERIKSSON H. Insulin resitance in human skeletal muscle. **Diabetologia.**, v. 43, 7, p. 821-835, 2000.