

**SUPERALIMENTAÇÃO NA LACTAÇÃO PROGRAMA ALTERAÇÕES METABÓLICAS
 AO DESMAME EM RATOS MACHOS WISTAR**

Delmo Luiz Ribeiro Neto¹, Rafael Andrade Cintra Mercadante Leite do Canto¹
 Isabela Peixoto Martins², Paulo Cezar de Freitas Mathias², Audrei Pavanello^{1,2}

RESUMO

É reconhecida na literatura a importância da nutrição durante a infância. Sabe-se que insultos nutricionais em períodos críticos do desenvolvimento podem programar o metabolismo para consequências que perduram até a vida adulta. O objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos causados por uma superalimentação durante a lactação sobre parâmetros metabólicos do lactente. Para tanto, foram avaliados ratos machos no modelo de redução de ninhada, de modo a simular uma superalimentação nas ninhadas reduzidas. Os ratos foram mantidos sob ambiente controlado e pesados a cada dois dias, com eutanásia aos 21 dias, ao desmame. Foi medido o comprimento nasoanal dos filhotes, coletadas as principais reservas de gordura, assim como o fígado, para pesagem e avaliação dos parâmetros biométricos. Além disso, foi realizada a coleta do sangue dos filhotes e do leite das mães para análises bioquímicas. Os animais submetidos a superalimentação apresentaram aumento de peso total, assim como um grande aumento de suas principais reservas de gordura. Além do aumento no peso, estes apresentaram disfunção metabólica, como aumento dos níveis de colesterol total e triglicérides. A composição bioquímica do leite não apresentou diferença entre os grupos analisados. Conclui-se que ratos superalimentados na lactação apresentam distúrbios metabólicos e biométricos aos 21 dias de vida. Os achados reforçam a importância de uma alimentação saudável no início da vida, de modo a evitar distúrbios metabólicos nessa fase e na vida adulta.

Palavras-chave: Obesidade. Lactação. Superalimentação.

ABSTRACT

Overfeeding in lactation program metabolic changes at weaning in male wistar rats

The importance of nutrition during childhood is recognized in the literature. It is known that nutritional insults in critical periods of development can program the metabolism for consequences that last until adulthood. The aim of the work was to evaluate the effects caused by overfeeding during lactation on the infant's metabolic parameters. For that, male rats were evaluated in the litter reduction model to simulate overfeeding in the reduced litters. The rats were kept in a controlled environment and weighed every two days, with euthanasia at 21 days, at weaning. The nasoanal length of the pups was measured, the main fat reserves were collected, as well as the liver, for weighing and evaluation of the biometric parameters. In addition, blood was collected from the puppies and the mothers' milk for biochemical analysis. The animals submitted to overfeeding showed an increase in total weight, as well as a major increase in their main fat reserves. In addition to the increase in weight, they showed metabolic dysfunction, such as increased levels of total cholesterol and triglycerides. The biochemical composition of the milk showed no difference between the groups analyzed. It is concluded that rats overfed during lactation present metabolic and biometric disorders at 21 days of life. The findings reinforce the importance of healthy eating at the beginning of life to avoid metabolic disorders at this stage and in adult life.

Key words: Obesity. Lactation. Overfeeding.

1 - Centro de Ciências da Saúde, Unicesumar, Maringá-PR, Brasil.

2 - Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil.

E-mails autores:

delmoneto@uol.com.br

rafaelcintramercadante@gmail.com

pcfmathias@gmail.com

audrei.pavanello@docentes.unicesumar.edu.br

r

INTRODUÇÃO

Obesidade e sobrepeso são dois dos problemas mais graves da atualidade, e sua prevalência aumentou a níveis de pandemia nos últimos 50 anos (Plagemann, 2006).

A obesidade foi declarada como doença crônica progressiva pela World Obesity Federation (WOF) e outras organizações (Apovian, 2016; Blüher, 2019).

O fator determinante para que atingisse esse status, é sua fisiopatologia, onde pessoas obesas desenvolvem mecanismos homeostáticos responsáveis por dificultar a perda de peso e facilitar o seu ganho.

A obesidade também está relacionada com uma série de consequências, principalmente doenças não comunicáveis (como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus) as quais são responsáveis por mais de 70% das mortes prematuras na atualidade (Plagemann, 2006; Marouze e colaboradores, 2019).

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, não sendo totalmente compreendida, porém o principal motivo seria o desbalanceamento a longo prazo entre a quantidade de calorias consumidas e gasto energético (Apovian, 2016; Blüher, 2019).

Alguns estudos tentaram associar alto IMC com causas genéticas, e apesar do fato de haver uma relação, esses fatores não conseguem explicar o aumento na prevalência de obesidade e sobrepeso que ocorreu nos últimos anos.

Foi estimado que a genética afetaria de 40-70% do IMC de uma pessoa, e o restante seria por causas ambientais (Apovian, 2016; Blüher, 2019).

Essa teoria se consolidou mais ainda ao ser observado que a maioria dos tratamentos de obesidade que abordavam a mudança de hábitos, como aumento de atividade física e melhora da alimentação ingerindo menos calorias diárias frequentemente falham.

A partir de uma análise mais profunda e da elaboração do Obesity System Map pelo UK Foresight Programme, ficou claro que o comportamento de um indivíduo, assim como sua fisiologia, é fortemente influenciado pela sociedade e pelo ambiente em que ele vive (Apovian, 2016).

As causas ambientais citadas são numerosas, complexas e interligadas. Um exemplo de grande importância é o estigma

social sobre o peso corporal, e a discriminação que o acompanha, gerando estresse e pressão psicológica sobre o indivíduo, gerando, portanto, mecanismos de enfrentamento como o aumento do consumo de alimentos altamente calóricos, ou até o desenvolvimento do vício de “comer” (Apovian, 2016).

Outros fatores que são associados com a obesidade são: baixo status socioeconômico, estilo de vida ocidental, idade materna avançada; ambiente intrauterino, escolha de alimentação (influenciada pela casa, escola, ambiente de trabalho, comunidade), aumento da produção de comidas ultra processadas, baixa disponibilidade de exercícios físicos, filosofia de baixa importância das atividades físicas em comparação com outras áreas da educação/trabalho, cronodisrupção, tabagismo, e até mesmo iatrogenia farmacêutica (antidepressivos, antipsicóticos, contraceptivos orais, anticonvulsivantes, betabloqueadores, glicocorticoides) (Apovian, 2016; Blüher, 2019).

Esse conjunto de fatores ambientais, principalmente no início da vida, apresenta efeitos profundos e permanentes no metabolismo.

Portanto, insultos realizados em períodos críticos do desenvolvimento são capazes de programar permanentemente o metabolismo. Dessa forma, há uma modulação do ambiente sobre o sistema neuroendócrino (Plagemann, 2006; Fernández e colaboradores 2013; Plagemann, 2008; Reynolds e colaboradores, 2015).

Este sistema em questão é um dos últimos a sofrer maturação em seres humanos e ao nascimento ainda não se encontra totalmente formado, portanto, há uma maior plasticidade modulatória, principalmente nos períodos gestacional e neonatal (Plagemann, 2006; Fernández e colaboradores, 2013; Plagemann, 2008; Reynolds e colaboradores, 2015).

O estudo Pima Indian demonstrou a prevalência de obesidade e diabetes em juvenis provenientes de mães diabéticas, comprovando ser significativamente maior nas mães hiperglicêmicas quando comparado às mães normoglicêmicas ou pré-diabéticas (Plagemann, 2008).

Dentro do mesmo, abordou-se uma relação particular associada ao nível da insulina no líquido amniótico ou hiperinsulinemia perinatal, o aumento relativo

do peso corporal e risco de intolerância a glicose no decorrer da vida de crianças provenientes das mães diabéticas.

As hipóteses abordadas na explicação destes resultados associam o excesso de hormônios induzido pela supernutrição, tanto na fase gestacional como pós-natal, e a desregulação das vias neuroendócrinas.

Essa má programação estaria relacionada principalmente ao sistema oroxigênico, representado pelo neuropeptídeo Y (NPY), o qual é secretado por neurônios presentes no núcleo arqueado que se projetam para o núcleo paraventricular hipotalâmico (Plagemann, 2006; Marousez e colaboradores, 2019; Reynolds e colaboradores, 2015; Desai, Jellyman, Ross, 2013; Vickers, 2014).

A contraregulação desse sistema está diretamente relacionada com as concentrações de insulina e leptina, que caracterizam os sinais indicativos de saciedade.

Dessa forma, níveis circulantes elevados de insulina e leptina nos períodos gestacional e pós-natal precoce estão atrelados a uma posterior resistência ao efeito fisiológico desses hormônios (Plagemann, 2006; Reynolds e colaboradores, 2015; Desai, Jellyman, Ross, 2013; Vickers, 2014).

A resistência hipotalâmica a esses sinais é percebida e comprovada por estudo que avaliou a resposta eletrofisiológica da leptina no núcleo arqueado, ao qual observou irresponsividade praticamente completa aos sinais da leptina (Reynolds e colaboradores, 2015; Desai, Jellyman, Ross, 2013).

Dentre as hipóteses envolvidas na hereditariedade envolvida com a má programação, destacam-se os mecanismos epigenéticos.

A epigenética se refere ao estudo de mudanças hereditárias na expressão gênica, que resultam de modificações da cromatina (por exemplo, metilação do DNA, modificações de histonas) sem alteração na sequência de DNA. Como tal, a epigenética tem sido considerada um mecanismo primário de reprogramação celular e memória do ambiente passado (Desai, Jellyman, Ross, 2013; Van Dijk e colaboradores, 2015).

O uso de animais para testes dessas hipóteses se mostra fundamental, pois apresentam tempo de maturação diminuto em relação ao ser humano, e permitem acesso a tecidos importantes (Marousez e colaboradores, 2019).

O uso de ratos demonstra-se especialmente vantajoso devido a facilidade de manejo, ganho rápido de peso, período gestacional curto e maturação neuroendócrina semelhante a humana.

Quanto aos modelos utilizados, um modelo em particular, que utiliza a superalimentação na infância, consiste em um método bem descrito na literatura como modelo de redução de ninhada, em que há redução do número de filhotes em uma ninhada com intuito de induzir o aumento do aporte energético fornecido pela mãe. Alguns estudos também apontaram que a quantidade de triglicerídeos no leite das mães em ninhadas reduzidas é mais alta em relação ao leite das ninhadas controles (Marousez e colaboradores, 2019).

Esses ratos superalimentados apresentam hiperinsulinemia, hiperfagia, sobrepeso, aumento da pressão sistólica, e tolerância à glicose comprometida, alterações estas que se iniciam na infância e persistem na vida adulta (Plagemann, 2006).

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o perfil biométrico e metabólico da prole macho de ratos Wistar submetida a superalimentação durante a lactação ao desmame, com o intuito de evidenciar as alterações metabólicas decorrentes da programação metabólica durante esse período.

MATERIAIS E MÉTODOS

Considerações éticas

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as diretrizes da Associação Brasileira de Experimentação Animal (COBEA).

Os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Estadual de Maringá (protocolo número 5067250918).

Animais e condições experimentais

Ratas Wistar adultas fêmeas e machos fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) foram postos para cruzamento na proporção de três fêmeas para cada macho no Biotério Setorial do Laboratório de Biologia Celular da Secreção, onde foi realizado o acompanhamento dos animais. Constatada a

prenhes, as fêmeas permaneceram em caixas individuais.

Após o nascimento os animais foram divididos em 2 grupos experimentais: Ninhada Controle (NN) e Ninhada Reduzida (NR).

Os animais NN compuseram ninhadas de 9 lactantes por mãe e os animais NR compuseram ninhadas de 3 lactantes por mãe. Ao primeiro dia de vida, as ninhadas de ambos os grupos foram padronizadas para 9 filhotes por mãe.

Ao terceiro dia de vida, as ninhadas pertencentes ao grupo NR foram reduzidas para apenas 3 filhotes por mãe. Os animais foram mantidos sob condições controladas de luz (12 horas claro/12 horas escuro), temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), água e ração à vontade (Nuvital®, Curitiba-PR, Brazil).

Foram utilizadas 3 ninhadas por grupo, com um N mínimo de 9 animais para cada grupo experimental. Aos 21 dias de vida foram realizados os procedimentos experimentais.

Avaliação dos parâmetros biométricos

Durante todo o período de acompanhamento, a evolução do peso corporal dos grupos foi mensurada a cada dois dias, bem como o peso corporal das mães. Os animais foram eutanasiados no final do período lactacional, aos 21 dias de vida.

Após laparotomia, as gorduras periepídídima, retroperitoneal, mesentérica e o fígado foram removidos e mensurados. O peso das estruturas retiradas foi expresso em relação ao respectivo peso corporal do rato (g/100 g de peso corpóreo).

Dosagens bioquímicas

Amostras sanguíneas dos filhotes em estado de jejum (6 horas) foram coletadas para posteriores dosagens dos níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos e colesterol total por meio de reagentes

colorimétricos. As leituras de absorbância das amostras foram feitas em espectrofotômetro (Analisador bioquímico semi-automático, BIO 200FL, Bio Plus®, São Paulo-SP, Brasil) (Simões e colaboradores, 2007).

Coleta de leite e análises bioquímicas

Aos 21 dias, as mães foram submetidas a um período de 6 horas de jejum e posteriormente anestesiadas com Tiopental (45mg/kg) para coleta de leite. Para induzir a secreção de leite, as ratas receberam uma injeção intraperitoneal de ocitocina sintética (2.5 UI/Kg) (Ribeiro e colaboradores, 2017).

Amostras de leite foram coletadas por meio de massagem manual dos mamilos (1ml/mãe) e armazenadas a -20°C para posteriores análises. As amostras foram diluídas (1:20) para dosagem de glicose, triglicerídeos, colesterol total e proteínas.

Análise Estatística

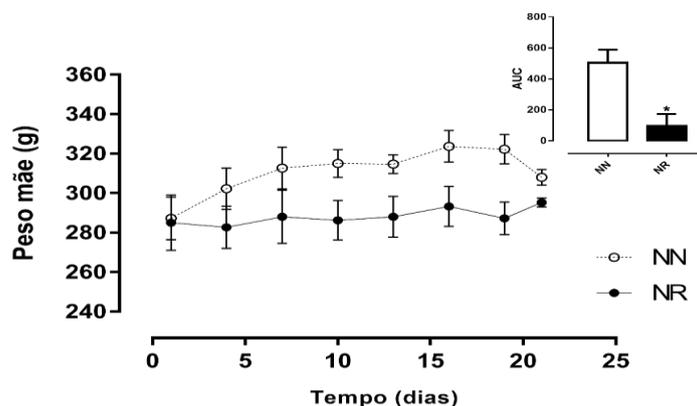
Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. Os dados foram submetidos ao teste t de student. As análises foram realizadas através do programa GraphPad Prism® versão 8 (Windows GraphPad Prism® Software, San Diego/CA, USA) usando como intervalo de confiabilidade, valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Parâmetros biométricos aos 21 dias

De acordo com a Figura 1A, a área sob a curva (ASC) do peso das mães de ninhadas NR foi 80,7% menor do que a ASC das mães de ninhadas NN ($p < 0.05$). A ASC referente ao peso dos filhotes NR se apresentou 20.2% maior que a ASC dos animais NN ($p < 0.05$), como observado na Figura 1B.

A



B

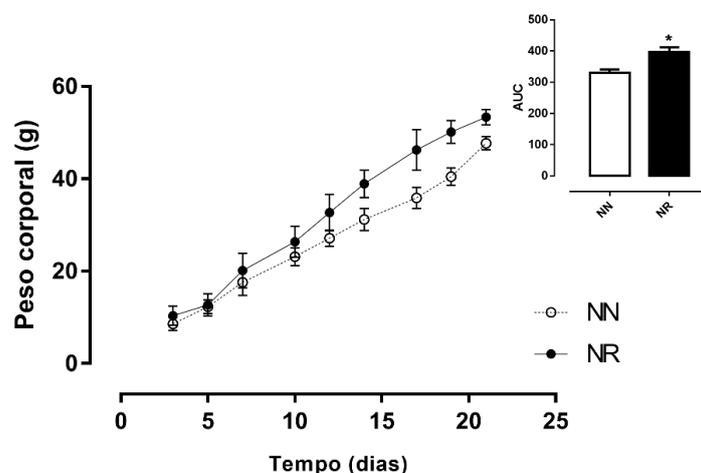


Figura 1 - Peso corporal das mães (A) e dos filhotes (B) durante a lactação. Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 3 ninhadas para cada grupo experimental. Os painéis superiores de cada figura representam a área sob a curva (ASC) para os períodos analisados. As diferenças significativas entre os grupos NN e NR são representadas por * $P < 0.05$. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

A Figura 2A mostra que o grupo NR teve o peso final 11.8% maior em relação ao grupo NN aos 21 dias ($p < 0.01$).

O comprimento nasoanal (CNA), visto na Figura 2B, não apresentou diferença significativa entre os dois grupos. Analisando os principais depósitos de gordura corporal (Figura 2 C, D, E), o grupo NR apresentou

maior deposição de gordura retroperitoneal (185.1%, $p < 0.0001$), periepididimal (93.4%, $p < 0.001$) e mesentérica (61.1%, $P < 0.05$) em relação ao NN.

O grupo NR apresentou uma diminuição de 8,4% no peso de seu fígado em comparação com o grupo NN ($p < 0.01$), como mostrado na Figura 2F.

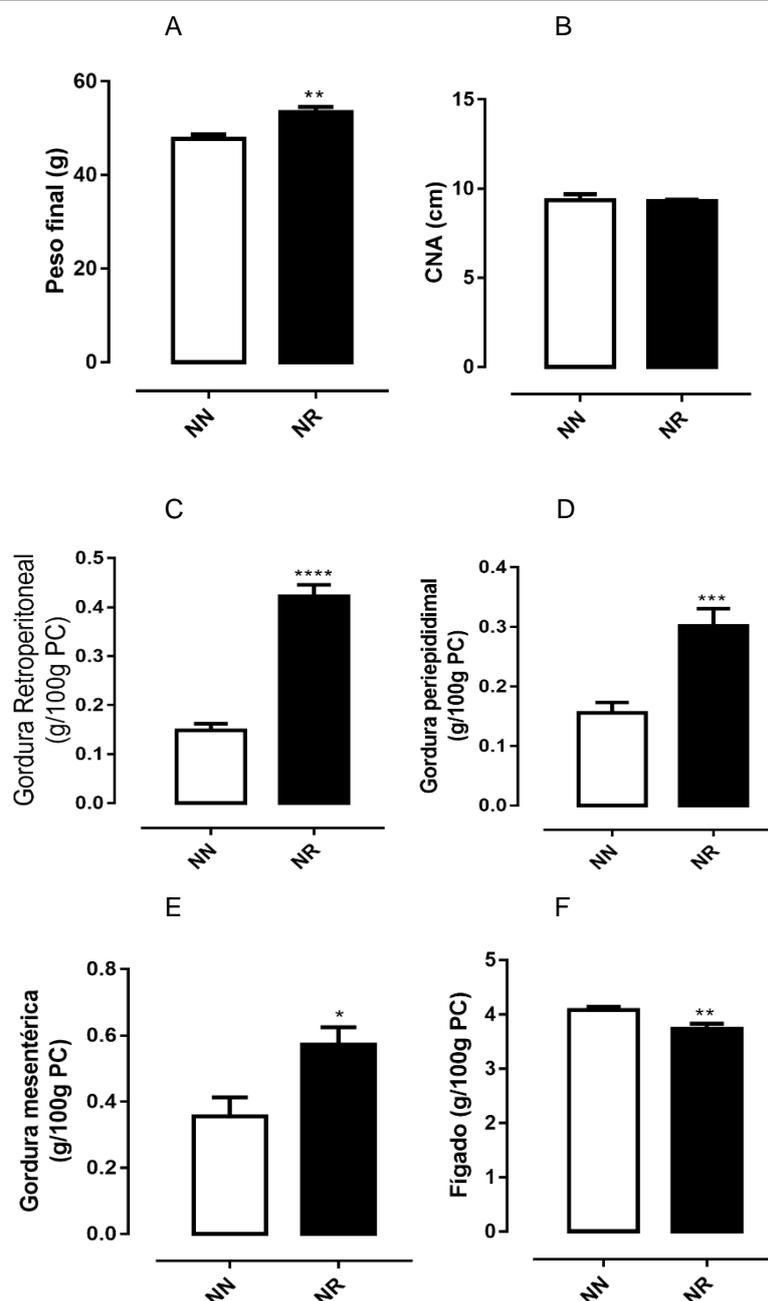


Figura 2 - Parâmetros biométricos aos 21 dias. Peso corporal final (A), CNA (B), gordura retroperitoneal (C), gordura periepididimal (D), gordura mesentérica (E) e peso do fígado (F). Dados apresentados como média ± erro padrão da média (E.P.M) de 9-10 animais por grupo (3 ninhadas diferentes). As diferenças significativas entre os grupos NN e NR são representadas por * $P < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $P < 0.001$ e **** $P < 0.0001$. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

Parâmetros bioquímicos aos 21 dias

Em relação às dosagens bioquímicas aos 21 dias de vida dos filhotes, a figura 3A mostra que a concentração de glicose plasmática não obteve diferença significativa entre os grupos. A Figura 3B aponta um

aumento de 46.5% dos triglicerídeos presentes no sangue do NR em relação ao NN ($p < 0.05$) e de acordo com a Figura 3C, há um aumento de 23.5% nos níveis de colesterol total dos animais NR em relação aos NN ($p < 0.01$).

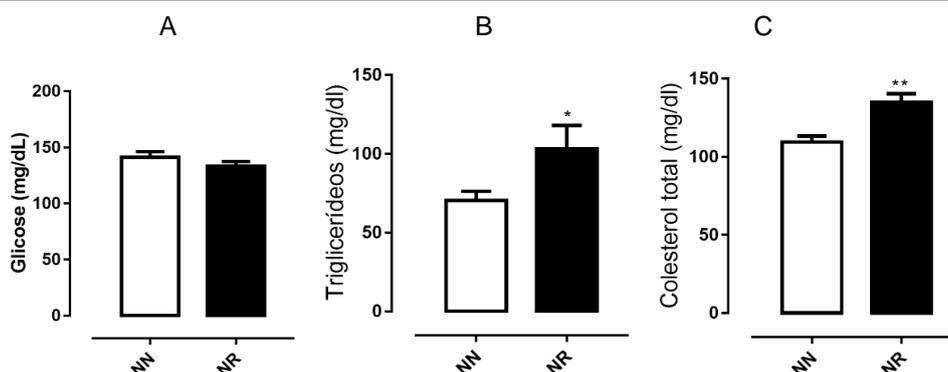


Figura 3 - Parâmetros bioquímicos dos filhotes aos 21 dias. Glicemia (A), triglicérides (B) e colesterol total (C). Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 9-10 animais por grupo (3 ninhadas diferentes). As diferenças significativas entre os grupos NN e NR são representadas por * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

Parâmetros bioquímicos do leite aos 21 dias

Conforme observado na Figura 4, em relação aos parâmetros do leite materno analisados, não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos NN e NR.

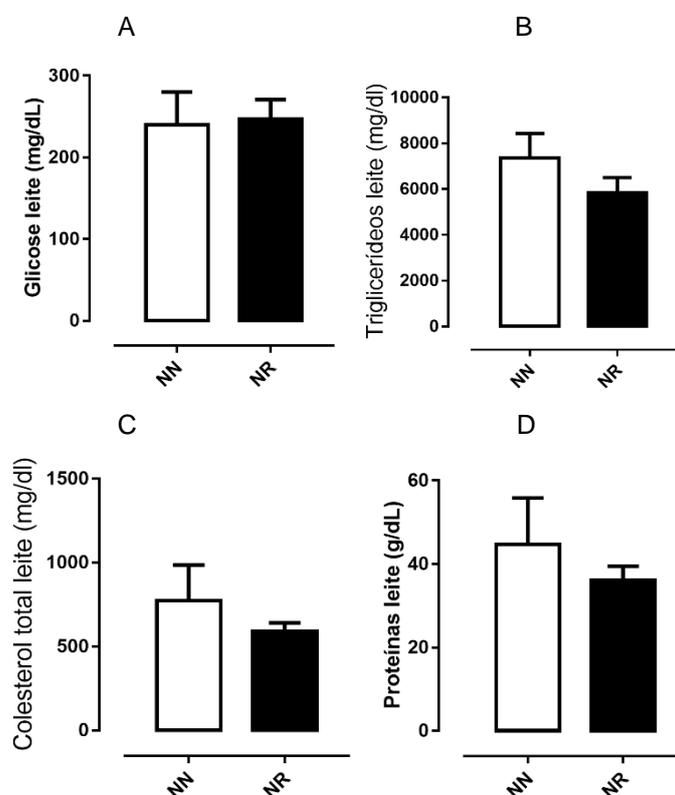


Figura 4 - Parâmetros bioquímicos do leite aos 21 dias. Glicose (A), triglicérides (B), colesterol (C) e proteínas (D). Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 3 ninhadas para cada grupo experimental. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

DISCUSSÃO

O aumento de peso evidenciado nos animais NR se deve a superalimentação

induzida pela redução de ninhada e corrobora com a literatura (Habbout e colaboradores, 2013). Os animais NR apresentaram também aumento das gorduras viscerais. Essa

diferença na gordura visceral tem sido atribuída a um aumento da quantidade da enzima ácido graxo sintase, assim como uma maior atividade lipogênica nos tecidos adiposos (Habbout e colaboradores, 2013).

No presente estudo, observou-se redução do peso do fígado dos animais NR em relação ao grupo NN. Normalmente, evidencia-se um aumento do tamanho do órgão e composição alterada (Habbout e colaboradores, 2013).

Possivelmente, danos causados no órgão pelo aumento de estresse oxidativo associado a diminuição de enzimas antioxidantes (Habbout e colaboradores, 2013) pelo excesso de produção de triglicerídeos podem ser responsáveis pela diminuição de peso, no entanto, mais estudos são necessários para comprovar essa hipótese.

A literatura apresenta um aumento na concentração de triglicerídeos no leite produzido pela mãe NR (Habbout e colaboradores, 2013; Marousez e colaboradores, 2019), entretanto, em nosso estudo não houve diferença significativas na composição do leite.

Esses resultados podem ter sido influenciados pelo número de animais utilizado no experimento, e mais dados são necessários para confirmar esse resultado.

As mães NR apresentaram menor ganho de peso durante a lactação.

Esse menor ganho pode ter sido causado pelo aumento de lipólise na fase da amamentação, para gerar substratos energéticos para síntese de leite, associado a uma menor ingestão de comida e água pela mãe NR, devido a menor demanda de produção de leite pela quantidade reduzida de filhotes.

Animais NR desenvolveram dislipidemia, evidenciada pelo aumento nos níveis de triglicerídeos e colesterol total, corroborando com as mudanças no perfil lipídico descritas pela literatura (Junior e colaboradores, 2019; Habbout e colaboradores, 2012; Habbout e colaboradores, 2013; Pomar e colaboradores, 2019).

Essa variação está diretamente associada a superalimentação e consequente aumento do tecido adiposo, os quais persistem na fase adulta (Junior e colaboradores, 2019; Habbout e colaboradores, 2012; Habbout e colaboradores, 2013; Pomar e colaboradores, 2019).

Dessa forma, principalmente a hipercolesterolemia crônica, atua diretamente na patogênese do processo aterosclerótico.

Esta ocorre pelo comprometimento da função endotelial através da produção de radicais livres derivados do oxigênio e acúmulo de lipoproteínas patogênicas (LDL oxidada e cristais de colesterol) na camada íntima dos vasos sanguíneos (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017; Habbout e colaboradores, 2012; Habbout e colaboradores, 2013).

Quanto aos níveis glicêmicos, o grupo NR não apresentou alterações significativas comparado aos controles. Interessantemente, a literatura demonstra que o aumento glicêmico em animais NR está associado à resistência insulínica somente na fase adulta (Pomar e colaboradores, 2019; Habbout e colaboradores, 2013).

A relevância do estudo se expressa pela ocorrência da programação metabólica anormal no início da vida induzida por esse modelo, a qual reflete em consequências cardiometabólicas na vida adulta desses animais.

Sendo assim, tem-se uma janela de oportunidade quanto a prevenção desse desequilíbrio, reiterando a importância da alimentação saudável e proporcional à necessidade energética no início da vida (Junior e colaboradores, 2019; Habbout e colaboradores, 2012; Habbout e colaboradores, 2013; Pomar e colaboradores, 2019).

Conclui-se que a superalimentação na lactação programou aumento de peso e alterações metabólicas ao desame em ratos machos Wistar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as agências de fomento, CAPES e CNPq pelos recursos disponibilizados para a execução deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1-Apovian, C.M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. Vol. 22. Num. 7. 2016. p. 176-185.
- 2-Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. Vol. 15. Num. 1. 2019. p. 288-298.

- 3-Desai, M.; Jellyman, J.K.; Ross, M.G. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. Vol. 39. Num. 4. 2015. p. 633-641.
- 4-Fernández, N.; Monge, L.; Carreño-Tarragona, G.; Figueras, J.C.; Amor, S.; García-Villalón, A. L. Long-Term Effects of Early Overnutrition in the Heart of Male Adult Rats: Role of the Renin-Angiotensin System. *Plos one*. Vol. 8. Num. 6. 2013. p. 1-11.
- 5-Habbout, A.; Delemasure, S.; Goirand, F.; Guiland, J.C.; Chabod, F.; Sediki, M.; Rochette, L.; Vergely, C. Postnatal overfeeding in rats leads to moderate overweight and to cardiometabolic and oxidative alterations in adulthood. *Biochimie*. Vol. 94. Num. 1. 2012. p. 117-124.
- 6-Habbout, A.; Li, N.; Rochette, L.; Vergely, C. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short-and long-term pathophysiological consequences. *The Journal of Nutrition*. Vol. 143. Num. 5. 2013. p. 553-562.
- 7-Junior, M.D.F.; Cavalcante, K.V.N.; Ferreira, L.A.; Lopes, P.R.; Pontes, C.N.R.; Bessa, A.S.M.; Neves, Â.R.; Francisco, F.A.; Pedrino, G.R.; Xavier, C.H.; Mathias, P.C.F.; Castro, C.H.; Gomes, R.M. Postnatal early overfeeding induces cardiovascular dysfunction by oxidative stress in adult male Wistar rats. *Life Science*. 2019. p. 173-184.
- 8-Marousez, L.; Lesage, J.; Eberlé, D. Epigenetics: Linking Early Postnatal Nutrition to Obesity Programming? *Nutrients*. Vol. 11. Num. 12. 2019. p. 1-23.
- 9-Plagemann, A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 21. Num. 3. 2008. p. 143-148.
- 10-Plagemann, A. Perinatal Nutrition and Hormone-Dependent Programming of Food Intake. *Hormone Research*. Vol. 65. Num. 3. 2006. p. 83-89.
- 11-Pomar, C.A.; Castro, H.; Picó, C.; Palou, A.; Sánchez, J. Maternal Overfeeding during Lactation Impairs the Metabolic Response to Fed/Fasting Changing Conditions in the Postweaning Offspring. *Molecular Nutrition and Food Research*. Vol. 63. Num. 20. 2019. p. 1-29.
- 12-Reynolds, C.M.; Gray, C.; Li, M.; Segovia, S.A.; Vickers, M.H. Early Life Nutrition and Energy Balance Disorders in Offspring in Later Life. *Nutrients*. Vol. 7. Num. 9. 2015. p. 8090-8111.
- 13-Ribeiro, T.A.; Tófolo, L.P.; Martins, I.P.; Pavanello, A.; Oliveira, J.C.; Prates, K.V.; Miranda, R.A.; Franco, C.C.S.; Gomes, R.M.; Francisco, F.A.; Alves, V.S.; Almeida, D.L.; Moreira, V.M.; Palma-Rigo, K.; Vieira, E.; Fabricio, G.S.; Rodrigues, M.R.S.; Rinaldi, W.; Malta, A.; Mathias, P.C.F. Maternal low intensity physical exercise prevents obesity in offspring rats exposed to early overnutrition. *Scientific Reports*. Vol. 7. Num. 7634. 2017. p. 1- 11.
- 14-Simões, F.C.; Marques, R.G.; Diestel, C.F.; Caetano, C.E.R.; Dinis, A.P.G.; Horst, N.L.; Neto, J.F.N.; Portela, M.C. Lipidic profile among rats submitted to total splenectomy isolated or combined with splenic autotransplant. *Acta Cir. Bras*. Vol. 22. Num. 1. 2007. p. 46-51.
- 15-Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 109. Num. 1. Rio de Janeiro. 2017.
- 16-Van Dijk, S.J.; Molloy, P.L.; Varinli, H.; Morrison, J.L.; Muhlhausler, B.S.; Members of EpiSCOPE. Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity*. Vol. 39. Num. 1. 2015. p. 85-97.
- 17-Vickers, M.H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. Vol. 6. Num. 6. 2014. p. 2165-2178.

Autor correspondente:
 Isabela Peixoto Martins.
 ipmartins2@uem.br
 Universidade Estadual de Maringá.
 Centro de Ciências Biológicas. Departamento
 de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular.
 Laboratório de Biologia Celular da Secreção.
 Avenida Colombo 5790.
 Bloco H67, sala 19.

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

Maringá-PR, Brasil.

CEP: 87020-900.

Telefone: (44) 3011-4892.

Recebido para publicação em 26/11/2020

Aceito em 11/12/2021