



SARAH MELO SILVA MARQUES

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM
ÓLEO DE CHIA EM MARCADORES METABÓLICOS EM
MODELO DE HIPERALIMENTAÇÃO PÓS-NATAL**

**LAVRAS-MG
2022**

SARAH MELO SILVA MARQUES

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM ÓLEO DE CHIA
EM MARCADORES METABÓLICOS EM MODELO DE HIPERALIMENTAÇÃO
PÓS-NATAL**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição e Saúde, área de
concentração em Nutrição e
Saúde para a obtenção do título
de Mestre.

Prof. Dr^a. Laura Cristina Jardim Porto Pimenta
Orientadora

**LAVRAS-MG
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Marques, Sarah Melo Silva.

Influência da suplementação materna com óleo de chia em
marcadores metabólicos em modelo de hiperalimentação pós-natal
/ Sarah Melo Silva Marques. - 2022.

62 p.

Orientador(a): Laura Cristina Jardim Porto Pimenta.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2022.

Bibliografia.

1. óleo de chia. 2. hiperalimentação. 3. programação
metabólica. I. Pimenta, Laura Cristina Jardim Porto. II. Título.

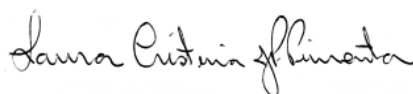
SARAH MELO SILVA MARQUES

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM ÓLEO DE CHIA
EM MARCADORES METABÓLICOS EM MODELO DE HIPERALIMENTAÇÃO
PÓS-NATAL**

**DOSE-DEPENDENT EFFECT OF MATERNAL CHIA OIL
SUPPLEMENTATION ON POSTNATAL OVERFED OFFSPRING**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição e Saúde, área de
concentração em Nutrição e
Saúde para a obtenção do título
de Mestre.

APROVADA em 13 de maio de 2022
Dr. Alexandre Giusti Paiva UNIFAL
Dr. Rafael Neodini Remedio UFLA



Prof. Dr^a. Laura Cristina Jardim Porto Pimenta
Orientadora

**LAVRAS-MG
2022**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela oportunidade de ser aprovada e poder cursar o mestrado, Ele esteve me abençoando e dando forças desde o primeiro dia. Agradecer também a Nossa Senhora, que me protegeu e deu seu colo de mãe todas as vezes que precisei.

Agradeço infinitamente também a minha família, que foi base, apoio e alicerce para que eu conseguisse estar no mestrado, não poderia ser mais grata pela família que tenho, são pessoas que não medem esforços para que eu consiga seguir meus planos. Meu pai Vênis, minha mãe Aline, irmã Júllia, vó Aliane e vô Dirceu, tia Lu e tio Cláudio. Minha eterna gratidão a vocês. Agradeço também ao Guilherme, meu namorado, que foi essencial na minha caminhada, sempre me incentivando e apoiando.

Agradeço aos meus amigos que estiveram torcendo e rezando por mim, me animando e dando forças nessa trajetória.

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora, professora Laura, que confiou a mim esse projeto, que acreditou no meu potencial e me ajudou a chegar até aqui. Sempre agregando com seus conhecimentos, experiências, lições, contribuindo não só para o meu crescimento acadêmico como pessoal.

Aos professores, Rodrigo, Filipe e Mary Varaschin pela disponibilidade e colaboração com o projeto, e em especial a professora Isabela, pela atenção, auxílio no desenvolvimento da pesquisa e por compartilhar sua sabedoria.

Agradeço imensamente a minha companheira de mestrado, Estéfany, com quem tive o prazer de dividir esses últimos dois anos, foram momentos de muito aprendizado, bom humor, lanchinhos, conversas, mas também alguns apertos e desesperos. Com certeza o mestrado ficou mais leve com a sua companhia.

Aos alunos de Iniciação Científica, Isadora, Giovana e João Gabriel, agradeço pela disponibilidade e ajuda durante o processo, a presença de vocês foi de grande importância.

Aos técnicos, Geraldo, Érika e Isaac pela paciência e auxílio no desenvolvimento do projeto.

E à Universidade Federal de Lavras e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde pela oportunidade de estar e chegar até aqui.

RESUMO

A hipótese da programação metabólica propõe que experiências como, alterações alimentares, nas primeiras fases do desenvolvimento, como as fases fetal e pós-natal, podem influenciar processos fisiológicos importantes. O óleo de chia vem se destacando como fonte vegetal de ácidos graxos ômega-3 e contém compostos bioativos com potencial antioxidante, tornando-se alvo de interesse como coadjuvante no controle de distúrbios metabólicos. O presente estudo possui o objetivo de avaliar a influência da suplementação materna com óleo de chia na modulação metabólica em modelo de hiperalimentação pós-natal e determinar a melhor dose para suplementação. Camundongos fêmeas da linhagem BALB/c foram suplementadas desde o período de acasalamento até o desmame da prole com óleo de chia de origem comercial (OC), nas dosagens de 2,5 e 5g/kg de peso corporal (PC)/dia. Após o nascimento dos filhotes, as ninhadas foram reajustadas para 3-4 filhotes formando o grupo experimental que delineou o estudo, grupo Hiperalimentação pós-natal (H). Formaram-se os subgrupos H OC 2,5g/kg, H OC 5g/kg, H sem suplementação, e o grupo controle (C). Durante todo o período experimental os animais receberam água e ração comercial padrão *ad libitum*. O peso corporal e o consumo alimentar foram aferidos semanalmente e o teste de tolerância oral à glicose (TTOG) foi realizado aos 70 e 120 dias de vida. Após a eutanásia (aos 120 dias), as análises bioquímicas foram realizadas por kits comerciais. Lipídeos hepáticos foram extraídos pelo método de Folch e posteriormente avaliados por kits comerciais. Marcadores de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes foram determinados por método colorimétrico. O nível de significância adotado para os resultados foi de $p < 0,05$. Aos 70 e 120 dias de vida o grupo H OC 2,5 apresentou maior peso corporal em relação aos grupos C e H. O índice de Lee do grupo H OC 2,5 foi mais elevado que o do grupo C. O grupo H apresentou peso do tecido adiposo epididimal (TAE) mais baixo que o grupo C. Analisando a curva glicêmica do TTOG aos 120 dias, foi possível observar que o grupo H apresentou glicemia mais alta aos 30 minutos quando comparado aos grupos C e H OC5, aos 60 minutos a elevação foi em relação ao grupo H OC 2,5 e H OC 5, a área sobre a curva (AUC) do TTOG trouxe diferença significativa do grupo H em relação ao H OC 5. Os animais do grupo H OC 2,5 apresentaram maior glicemia de jejum quando comparados a todos os outros grupos experimentais. Já no perfil lipidêmico hepático, o grupo H OC 5 apresentou menor concentração de lipídios totais em relação ao grupo H e o grupo H OC 2,5 demonstrou maior concentração de triglicerídeos em relação aos grupos C e H OC 5. Ainda se fazem necessários mais estudos a fim de elucidar os benefícios da suplementação materna com óleo de chia no modelo proposto pelo trabalho, o modelo de hiperalimentação pós-natal. Entretanto, com os resultados obtidos, analisando as duas dosagens utilizadas, a dosagem de 5g/Kg demonstra resultados mais satisfatórios, podendo contribuir benéficamente contra distúrbios metabólicos.

Palavras-chave: Programação metabólica, Adiposidade, Estresse oxidativo, Ômega-3.

ABSTRACT

Maternal nutrition during both the pregnancy and the neonatal period have a long term impact on metabolism. Studies show that maternal supplementation with omega-3 is effective in the prevention and treatment of pathologies. This work investigated the possible benefits as well as the best dosage for maternal supplementation with chia oil in model postnatal overnutrition (ON) in male Balb/c mice. Female mice were supplemented from the mating period to the weaning of the offspring with chia oil (OC), with dosages of 2.5 and 5g/kg of body weight/day. After the birth of the pups, the litters were readjusted to 3-4 pups, forming the experimental groups: ON 2.5 and 5, ON without supplementation, and the control group (C)(no readjusted). The group ON 2.5 exhibited at 70 and 120 days of life, higher body weight when compared to the C and ON groups. The fasting blood glucose of the group also was the highest among all the groups analyzed, and higher hepatic triglycerides levels than the C and ON groups. The glycemic of 120 days curve showed the ON group with higher glucose concentrations at 30min when compared to to groups C and ON 5, at 60min in relation to groups ON 2.5 and ON 5. The area under the curve exhibited the difference between groups ON and ON 5. The lipid profile of the liver showed that the concentration of total lipids of the ON 5 group were smaller than those in the ON group. The maternal supplementation dosage of 5g/Kg presents more promising results. More research is needed to show what are the effects of maternal supplementation with CO in overfed offspring.

Keywords:Metabolic programming, Litter reduction. blood glucose. Omega 3. Dosage.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Desenho experimental. OC: Óleo de chia, C: Controle, H: Hiperalimentado, H OC 2,5: Hiperalimentado + suplementação materna 2,5g/Kg, H OC 5: Hiperalimentado + suplementação materna 5g/Kg, TTOG: Teste de Tolerância Oral a Glicose41
- Figura 2 – Peso corporal, aos 21, 70 e 120 dias. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8). ** H OC 2,5 vs C (p<0,005) ### H OC 2,5 vs H (p<0,0001) *** H OC 2,5 vs C (p<0,0001) ## H OC 2,5 vs H (p<0,05)45
- Figura 3 – A e B: Curva Glicêmica (mmol/L) vs tempo (min) do Teste de Tolerância Oral a Glicose (TTOG) e a AUC de 70 dia. C e D: 120 dias. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H vs C (p<0,05) ## H vs H OC 5 (p<0,005) && H vs H OC 2,5 (p<0,005) # H vs H OC 5 (p<0,05)47
- Figura 4 – Estresse oxidativo hepático. A) Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). B) Concentração de hidroperóxidos. C) Superóxido dismutase. D) Catalase. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8)49
- Figura 5 – Estresse oxidativo TAE. A) Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). B) Concentração de hidroperóxidos. C) Superóxido dismutase. D) Catalase. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8)50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Porcentagem de ganho de peso corporal, consumo alimentar, índice de Lee, pesos teciduais (fígado e tecido adiposo epididimal – TAE). Controle (C, n=9), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H OC 2,5 vs C (p<0,005) # H vs C (p<0,005) ± Desvio padrão46

Tabela 2 – Glicemia e lipidograma plasmáticos em jejum e Perfil lipídico hepático. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H OC 2,5 vs C (p<0,05) &&& H OC 2,5 vs H (p<0,0001) ## H OC 2,5 vs H OC 5 (p<0,005) \$ H OC 5 vs H (p<0,05) ± Desvio padrão48

LISTA DE ABREVIATURAS

ALA	Ácido α -linolênico
AUC	Área sob a curva
C	Controle
CAT	Catalase
CEUA	Comissão de ética no uso de animal
DHA	Ácido docosahexaenóico
dL	Decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPA	Ácido eicosapentaenóico
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GPx	Glutationaperoxidase
GRd	Glutationa redutase
H	Hiperalimentação pós-natal
H OC 2,5 PC/dia	Hiperalimentação pós-natal + suplementação materna com óleo de chia 2,5g/kg
H OC 5 PC/dia	Hiperalimentação pós-natal + suplementação materna com óleo de chia 5g/kg
LA	Ácido linoléico
L	Litro
mg/kg	Miligrana por quilo
ml	Mililitro
mmol	Milimolar
OC	Óleo de chia
PC	Peso corporal
PUFA n-3	Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3
Rpm	Rotações por minuto

LISTA DE ABREVIATURAS (continuação)

SOD	Superóxido dismutase
TAE	Tecido adiposo epididimal
TAG	Triacilglicerol
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose
UFLA	Universidade Federal de Lavras
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa

Δ Delta

\pm Desvio padrão

$<$ Menor

μ Micro

ω Ômega

® Registrado

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE.....	144
1	INTRODUÇÃO.....	144
2	REFERENCIAL TEORICO.....	166
2.1.	Programação metabólica.....	166
2.2.	Modelo experimental de hiperalimentação.....	177
2.3.	Estresse oxidativo e papel do ômega 3.....	199
2.4.	Óleo de chia.....	233
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	244
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	255
	SEGUNDA PARTE - ARTIGO.....	36
1	INTRODUÇÃO.....	399
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	411
2.1.	Animais.....	411
2.2.	Suplementação materna com óleo de chia.....	40
2.3.	Desenho experimental.....	41
2.4.	Teste de tolerância oral a glicose.....	444
2.5.	Perfil glicêmico e lipidêmico.....	444
2.6.	Conteúdo de lipídios hepáticos.....	444
2.7.	Estresse oxidativo do tecido hepático e adiposo epididimal.....	455
2.8.	Dosagem de peroxidação lipídica.....	455
2.9.	Dosagem de hidroperóxidos.....	455
2.10.	Atividade da enzima Catalase.....	466
2.11.	Dosagem da enzima Superóxido dismutase.....	466
2.12.	Análises estatísticas.....	466
3	RESULTADOS.....	477

3.1.	Pesos corporal e teciduais e consumo alimentar.....	477
3.2.	Marcadores Metabólicos.....	488
4	DISCUSSÃO	51
5	REFERÊNCIAS	588

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

As desordens metabólicas crônicas apontavam, de forma clássica, como fator etiológico, apenas a má alimentação e o sedentarismo. Atualmente este pensamento já não é mais válido, pois sabe-se que a doença engloba outros fatores, inerentes ao indivíduo, como os genéticos e epigenéticos (PATEL *et al.*, 2016; RAMOS-LOPEZ *et al.*, 2017). Epigenética é a ciência que analisa modificações hereditárias na expressão de genes, porém sem alteração na sequência de DNA. Essas modificações são feitas através de mecanismos epigenéticos, sendo eles: metilação do DNA, modificação de histonas e expressão de micro RNAs. Modificações epigenéticas podem influenciar o metabolismo do indivíduo assim como o da sua prole. (KAUSHIK; ANDERSON, 2016).

Alterações nutricionais quando ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento podem gerar consequências fisiológicas e metabólicas à longo prazo para o indivíduo, processo esse denominado programação metabólica. As modificações epigenéticas seriam resultado dessa programação, contribuindo para o desenvolvimento de doenças ligadas ao metabolismo. (GODFREY; COSTELLO; LILLYCROP, 2016). O período crítico do desenvolvimento, que abrange o período gestacional e os primeiros meses de vida, quando prejudicado pode gerar consequências para a fase infantil e/ou adulta, como algumas doenças crônicas (AGOSTI *et al.*, 2017). Na fase gestacional, se o embrião for submetido a um ambiente nutricional adverso, pode ocorrer programação metabólica fetal predispondo o indivíduo a obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica, na fase adulta (ZHU; CAO; LI, 2019). Ademais, essas alterações nutricionais precoces podem afetar posteriormente o desenvolvimento imunológico e de processos inflamatórios desses indivíduos (SLOPEN *et al.*, 2015).

Alguns modelos têm ajudado elucidar melhor o fenômeno da programação metabólica, como os modelos de supernutrição pós-natal. O modelo de hiperalimentação pós-natal tem evidenciado que o período de amamentação apresenta impacto potencial na programação do desenvolvimento, contribuindo para aumento da adiposidade, hiperleptinemia e hipertensão na fase adulta da prole alimentada com uma dieta normal após o desmame (TAYLOR; POSTON, 2007).

A suplementação com óleos vegetais vêm sendo uma nova proposta para prevenção e tratamento de desordens metabólicas, como a obesidade (OLIVEIRA-DE-LIRA *et al.*, 2018). Dentre eles, um óleo que tem demonstrado grande potencial devido ao seu alto valor

nutricional é o óleo de chia, composto por elevado teor de ácido α -linolênico (ω -3), ácido linoleico (ω -6) e antioxidantes (COELHO; SALAS-MELLADO, 2014). Estudos demonstraram que o óleo de chia recupera a expressão do sistema antioxidante, melhorando a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina e aumentando a expressão de proteínas de choque térmico nos tecidos de ratos obesos induzidos por dieta (MARINELI *et al.*, 2015). Ainda, o consumo de óleo de chia provocou uma redução no acúmulo de massa gorda e aumentada massa magra, além de beneficiar os níveis de glicose e a sensibilidade à insulina em camundongos obesos (FONTE-FARIA *et al.*, 2019).

Deste modo, este estudo teve o objetivo avaliar a influência da suplementação materna com óleo de chia em marcadores metabólicos em modelo de hiperalimentação pós-natal em camundongos e identificar qual a dosagem mais indicada dentre as utilizadas para se obter os melhores desfechos.

2 REFERENCIAL TEORICO

2.1. Programação metabólica

A programação metabólica é o termo utilizado para evidenciar como o ambiente intra-uterino ou experiências nas primeiras etapas da vida, como estado de supernutrição ou desnutrição, podem interferir e gerar consequências ao indivíduo na fase infantil e/ou adulta, como por exemplo, nas concentrações plasmáticas de lipídios, de insulina, e desenvolvimento de doenças crônicas, como a obesidade (SRINIVASAN; PATEL, 2008; WU; IMHOFF-KUNSCH; GIRARD, 2012).

O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) ressalta a importância dos primeiros mil dias de vida, que vai da concepção até o segundo aniversário, para o desenvolvimento nutricional e metabólico do indivíduo nos anos posteriores. A teoria da Origem do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD) relata como experiências nas fases fetal e neonatal podem influenciar a saúde e o risco de desenvolver doenças não transmissíveis ao longo da vida, como obesidade e distúrbios metabólicos relacionados (ZHAO, 2020). Alterações nutricionais no princípio da vida aumentam o risco para uma quantidade de distúrbios metabólicos e cardiovasculares na fase adulta. No modelo proposto pela DOHaD, o feto se adapta antecipadamente em resposta a sinais do ambiente intrauterino; como consequência acontecem regulações permanentes nos sistemas homeostáticos, a fim de auxiliar na sobrevivência em um ambiente pós-natal adverso (VICKERS, 2014). Esse modelo propõe a memória morfológica, em razão de um desenvolvimento abaixo do padrão durante períodos críticos; estruturas de alguns órgãos ou tecidos específicos podem ser permanentemente alteradas. Por exemplo, número de células permanentemente baixo, distribuição alterada de tipos celulares dentro de um órgão ou seleção de tipos de células alternativos mais resilientes são situações que podem ocorrer nestes casos (FALL; KUMARAN, 2019).

O epidemiologista David Barker (1995) foi pioneiro ao falar sobre a importância da nutrição nos chamados períodos críticos do desenvolvimento, como a fase embrionária, e os efeitos à longo prazo que alterações nessa fase podem proporcionar. Em seu estudo epidemiológico, Barker apresentou como o estado nutricional materno durante a gravidez poderia afetar os descendentes; o estado de desnutrição, gerava uma prole com baixo peso ao nascimento e mais propícia a desenvolver doenças cardiometabólicas (BARKER, 1995; PATEL; SRINIVASAN, 2011).

Entretanto, por qual mecanismo intrauterino a nutrição materna pode intervir na adiposidade da prole à longo prazo não é bem estabelecido (SHARP *et al.*, 2015). Estudos

têm demonstrado que alterações no ambiente nutricional materno podem alterar a expressão estável de genes na prole através de modificações epigenéticas que ocorrem em ambiente intrauterino, relacionando programação metabólica a eventos epigenéticos (SIMMONS, 2011). As modificações epigenéticas seriam resultado da programação, contribuindo para o desenvolvimento de doenças ligadas ao metabolismo na fase infantil e/ou adulta (GODFREY; COSTELLO; LILLYCROP, 2016). Alterações epigenéticas são modificações hereditárias que ocorrem no DNA, sem alteração em sua sequência, mas que afetam a expressão de genes. Essas modificações acontecem por meio de mecanismos epigenéticos como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes (BLANCO RODRÍGUEZ; CAMPRUBÍ SÁNCHEZ, 2019).

O período pós-natal, como a fase da amamentação, também é fator importante para o desenvolvimento metabólico do indivíduo. Estudos demonstraram que camundongos submetidos à supernutrição neonatal apresentam peso acima da média com aumento da adiposidade na idade adulta, como também diminuição da ação da grelina em seu organismo (COLLDEN *et al.*, 2015).

Estudos com modelos experimentais de programação demonstraram que adversidades durante o período gestacional ou no início da vida neonatal procedem em mudanças na metilação de promotores e, desse modo, afetando direta ou indiretamente a expressão gênica em vias relacionadas a importantes processos fisiológicos (VICKERS, 2014). O estado nutricional materno pode alterar a expressão de genes que colaboram com o desenvolvimento de patologias metabólicas, como resistência à insulina, hiperlipidemia e obesidade. (HOTAMISLIGIL, 2017; MARTÍNEZ *et al.*, 2012).

2.2. Modelo experimental de hiperalimentação

Modelos animais, como os roedores, são comumente utilizados em pesquisas experimentais que visam à prevenção e tratamento de doenças (IGLESIAS-CARRES; NEILSON, 2021; PENNACCHIO, 2003). Os camundongos, particularmente, são peças fundamentais nas pesquisas pré-clínicas, possuindo um sistema modelo para investigação da biologia de mamíferos e patologias humanas. O motivo é sua semelhança genética com humanos, além de fácil manuseio, manipulação e alta taxa de fertilidade. Esses animais possuem gestação relativamente curta e alto número de ninhada, propiciando estudos da prole ao longo da vida, por exemplo. (BARRIOS *et al.*, 2009; DICKINSON *et al.*, 2016; WATERSTON *et al.*, 2002).

Os camundongos da linhagem BALB/c são animais *inbred*, ou seja, possuem homogeneidade genética. Geralmente, são utilizados em estudos imunológicos e cardiovasculares, e também na produção de anticorpos monoclonais a partir de plasmócitos (SAHA *et al.*, 2020; SILVA-SANTANA *et al.*, 2020; YERITSYAN *et al.*, 2012). Camundongos BALB/c também são utilizados em pesquisas sobre obesidade, fatores genéticos do diabetes e da resistência à insulina (LI *et al.*, 2020; NISHIKAWA *et al.*, 2007).

Estudos em modelos experimentais têm evidenciado que alterações nutricionais, subnutrição ou supernutrição, em períodos críticos do desenvolvimento, como na gestação e/ou amamentação podem gerar consequências metabólicas nas fases posteriores, favorecendo a promoção de doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e dislipidemia (BARELLA; DE OLIVEIRA; MATHIAS, 2014; CANANI *et al.*, 2011).

Para pesquisas na área de programação metabólica existem alguns modelos que podem ser utilizados. Um modelo de estudos na área da supernutrição durante janelas críticas do desenvolvimento, momento em que se configura importante plasticidade genômica, é o modelo de hiperalimentação pós-natal. Para induzir esse modelo é necessário o ajuste do tamanho da ninhada. As ninhadas são realocadas para ficarem com número menor, 3 a 4 filhotes por mãe; isso diminui a competição pelo leite e, portanto, aumentando sua disponibilidade, o que promove maior ingestão de calorias por filhote e a supernutrição da prole, possibilitando as pesquisas realizadas nesse campo (HABBOUT *et al.*, 2013; OJHA *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2009). Animais como roedores quando criados em pequenas ninhadas apresentam um fenótipo análogo à síndrome metabólica em fases posteriores da vida como, por exemplo, sobrepeso, obesidade, resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperleptinemia (ENES-MARQUES *et al.*, 2020).

A supernutrição pós-natal, em camundongos, gerou uma ninhada com adiposidade aumentada e excesso de peso corporal, situação que persistiu até a fase adulta e influenciou o padrão de secreção da grelina (COLLDEN *et al.*, 2015). Outro estudo apontou que a redução do tamanho da ninhada durante o período de amamentação gerou uma prole adulta com massa corporal elevada, hiperinsulinemia e resistência à insulina, hipertensão e níveis mais baixos de colesterol HDL (CONCEIÇÃO *et al.*, 2011). Nessa condição a presença de estresse oxidativo também é notado, como aumento dos hidroperóxidos plasmáticos e baixa nas concentrações de vitamina C em comunhão com a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes no tecido hepático, como a Catalase, Superóxido dismutase e Glutathione peroxidase. (HABBOUT *et al.*, 2013).

Rodrigues et al (2011) utilizando modelo de ninhada hiperalimentada na fase pós-natal, demonstrou que os ratos Wistar, na vida adulta, apresentavam hipofagia, maior massa de gordura total e visceral, menor conteúdo sérico de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e resistência central à leptina, com menor expressão de JAK2 e p-STAT3 e maior expressão de SOCS3, proteínas de sinalização da leptina no hipotálamo. O aumento da expressão hipotalâmica de SOCS3 e diminuição de JAK2 já foram relacionados em outros estudos com a resistência à leptina na obesidade. A via JAK2/STAT3, que é ativada pela ligação da leptina em seu receptor, ativa a expressão de SOCS3, uma proteína que inibe o processo de transdução de sinal da leptina, por impedir a fosforilação de STAT3 (RAMADHINARA *et al.*, [s. d.]; ZIEBA; BIERNAT; BARĆ, 2020).

Em outro estudo com modelo de programação nutricional neonatal foi observado que os ratos hiperalimentados mantiveram maior ganho de peso corporal durante todo o processo, aumento de tecido adiposo branco e diminuição plasmática de adiponectina e da responsividade às ações centrais da adiponectina (HALAH *et al.*, 2018). A adiponectina é um hormônio secretado principalmente pelo tecido adiposo na corrente sanguínea e possui papel importante na manutenção da homeostase do corpo todo, apresentando efeitos benéficos como agente antidiabético, anti-aterosclerótico, antiapoptótico e anti-inflamatório em animais, incluindo os seres humanos (FANG; JUDD, 2018; IDRIZAJ *et al.*, 2020).

Enes-Marques et al (2020) demonstraram que ratos Wistar criados em pequenas ninhadas, quando adultos apresentavam hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, maiores níveis de trigliceróis e colesterol total, além de redução da ação da colecistocinina (CCK) no esvaziamento gástrico, bem como na resposta de saciedade e redução da termogênese estimulada por norepinefrina e CCK. Estudos têm demonstrado que irregularidades na sinalização pela CCK ou em suas funções gastrointestinais podem contribuir para o desenvolvimento e persistência da obesidade (BI; MORAN, 2002; ENES-MARQUES *et al.*, 2020; SAYEGH, 2013).

Em virtude do que foi mencionado, estudos sobre programação metabólica são importantes para elucidar as teorias sobre as consequências fisiológicas da supernutrição nos períodos críticos do desenvolvimento e para criação de métodos de prevenção ou tratamento dessas condições (COLOMBO; GUSTAFSON; CARLSON, 2019).

2.3. Estresse oxidativo e papel do ômega 3

O aumento da adiposidade corporal e os distúrbios metabólicos possivelmente induzidos por esta condição estão associados ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo é

caracterizado pelo desequilíbrio do sistema antioxidante; ou seja, pelo aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) e redução de defesas antioxidantes, como a diminuição da atividade de enzimas desse sistema (RUPÉREZ; GIL; AGUILERA, 2014). As EROs são produzidas naturalmente pelo organismo; entretanto, quando numa desordem metabólica, essas moléculas são produzidas de maneira alterada, causando danos diretos e indiretos em órgãos. Obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e processos aterogênicos são distúrbios onde se encontra aumento do estresse oxidativo. O estresse oxidativo também está relacionado a uma síntese irregular de adipocinas (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2011).

Um aumento de ácidos graxos livres plasmáticos e um armazenamento exagerado de gordura no tecido adiposo branco são característicos do aumento da adiposidade corporal e podem contribuir para o aumento da produção de EROs (MANNA; JAIN, 2015). O aumento da adiposidade corporal está relacionado com uma série de distúrbios dos sistemas bioquímicos e inflamatórios do organismo. Estudos relatam que a obesidade afeta a atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase (CAT), a superóxido dismutase (SOD), a glutatiónperoxidase (GPx) e a glutatión redutase (GRd), e pode interferir também em antioxidantes não enzimáticos como minerais, vitaminas e polifenóis (MARINELI *et al.*, 2015).

O estresse oxidativo ligado ao aumento da adiposidade corporal está relacionado ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, e concomitantemente essas citocinas podem provocar o desequilíbrio do sistema antioxidante, formando um ciclo prejudicial ao organismo (BHATTI; BHATTI; REDDY, 2017; DLUDLA *et al.*, 2019). Em pacientes que possuem diabetes mellitus do tipo 2, doença relacionada à produção falha ou resistência insulínica, ocorre um aumento na produção de EROs e menor atividade antioxidante. Uma disfunção mitocondrial combinada com a desregulação das enzimas antioxidantes são fatores cruciais para a geração crônica de EROs, o que pode contribuir para resistência à insulina (POBLETE-ARO *et al.*, 2018).

Pesquisas apontam que os ácidos graxos poliinsaturados da série ômega-3 (PUFAs n-3) apresentam efeitos benéficos em distúrbios metabólicos e cardiovasculares, pois detêm propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (YANG *et al.*, 2019). Os ácidos graxos poliinsaturados ω -3 (PUFA n-3) exibem papéis importantes na modulação de vias metabólicas e imunológicas. Estes compostos estão sendo associados de forma promissora à prevenção e controle de sobrepeso e de disfunções metabólicas provenientes dessa condição. (ALBRACHT-SCHULTE *et al.*, 2018; BELLENGER *et al.*, 2019; FIGUEIREDO *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2017). Os PUFA n-3 compõe os fosfolipídios da membrana celular e

exercem função na regulação da expressão gênica. Estudos apontam que PUFA n-3 e seus derivados podem contribuir para a diminuição dos níveis de TAG plasmáticos e também do peso corporal (MAGRONE; JIRILLO, 2015).

Um estudo recente investigou os efeitos benéficos da suplementação de PUFA n-3 em situação de dano oxidativo associado à exposição ao manganês. Ratos Wistar machos foram induzidos à lesão hepática e renal por exposição ao metal e suplementados com PUFA n-3. Houve normalização da atividade de enzimas antioxidantes como Superóxido dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx) e Glutathione Transferase (GST) e redução do estresse oxidativo hepato-renal e das respostas inflamatórias, avaliados por Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (RONS) e peroxidação lipídica (LPO) e Óxido Nítrico (NO); Interleucina 1 beta (IL-1 β), mieloperoxidase (MPO) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) biomarcadores de estresse oxidativo e inflamatório, respectivamente, além de diminuição dos biomarcadores de lesão hepato-renal nos animais expostos e suplementados quando comparados ao grupo exposto mas não suplementado (OWUMI *et al.*, 2020).

Outro estudo avaliou o efeito preventivo de PUFA n-3 em modelo experimental de lesão hepática induzida por estresse por restrição ao frio com ratos albinos Sprague-Dawley machos. Os animais suplementados expostos ao estresse demonstraram diminuição significativa nos níveis séricos de corticosterona (CORT), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), como também diminuição no conteúdo de malondialdeído hepático (MDA) e aumento nos níveis de capacidade antioxidante total (TAC) em relação aos animais estressados sem suplementação (ALI; RIFAAI, 2019).

O TNF- α trata-se de um dos fatores de transcrição da via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), proteína essa relacionada à mediação da inflamação e apoptose. As vias que iniciam as cascatas de sinalização da MAPK podem ser ativadas pelo estresse oxidativo, estimulando a produção de mediadores pró-inflamatórios (WANG *et al.*, 2018). A produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β também pode ser controlada pela ativação da família de fatores de transcrição fator nuclear-kappa B (NF- κ B), que por sua vez pode ser ativada por EROS. O aumento de TNF- α , assim como da apoptose, podem induzir a síntese de EROS. Ou seja, cria-se um ciclo pró-inflamatório vicioso, que pode agravar alguns distúrbios como, as lesões hepáticas (LI *et al.*, 2017). Já foi visto na literatura que o ômega-3 possui ação atenuante sobre a produção de TNF- α , e essa ação é parcialmente mediada pela inativação da sinalização do NF- κ B (NOBRE *et al.*, 2016).

Pesquisas prévias evidenciaram que a suplementação com PUFAs n-3 também apresenta efeitos benéficos durante a gestação, como aumento da duração da gestação, aumento do crescimento fetal e redução do risco de complicações na gravidez. Os PUFAs de cadeia longa são transportados pela placenta para o feto, esse transporte é feito de maneira direcional, preferencial e oportuna. Existe uma produção naturalmente alta de EROs placentária, em razão da alta atividade metabólica intrínseca das células placentárias; dessa forma, todos os principais sistemas antioxidantes estão presentes e ativos no ambiente. Estudos observaram que a suplementação materna com PUFA n-3 aumentou a expressão do mRNA e a atividade das principais enzimas antioxidantes, SOD e CAT, na zona do labirinto placentária durante o terço final da gestação de ratos (JONES; MARK; WADDELL, 2013, 2014; PERKINS, 2006).

O ácido graxo essencial ácido alfa linolênico (ALA), assim como seus metabólitos ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) são PUFAs n-3 normalmente utilizados como suplementos durante a gravidez. Alguns benefícios descritos desses ácidos graxos são: regulação da função metabólica materna e fetal, redução da inflamação, aumento da imunidade e diminuição da macrosomia, do estresse oxidativo, da pré-eclâmpsia e do parto prematuro, melhor crescimento intrauterino e neurodesenvolvimento. (ELSHANI; KOTORI; DACI, 2021).

Sley et al (2020) em seu artigo de revisão demonstraram que gestantes suplementadas com PUFAs n-3 no terceiro semestre apresentaram concentrações mais baixas de 8-iso-PGF 2 α e seu metabólito. 8-iso-PGF 2 α é um produto da peroxidação lipídica e um excelente marcador de estresse oxidativo *in vivo*, esse biomarcador é estável durante a gravidez e facilmente detectável na urina. Esse resultado sugeriu uma diminuição do estresse oxidativo materno durante a gravidez após a suplementação.

As vias em que a suplementação com PUFAs n-3 agem atenuando o estresse oxidativo permanecem incertas, entretanto existem hipóteses que as ações possam correr através de imunomodulação, diminuição da ativação de leucócitos e aumento de enzimas antioxidantes. Como já foi mencionado, células imunes quando ativadas sintetizam citocinas pró-inflamatórias como por exemplo, TNF- α e Interleucina 6 (IL-6), essas citocinas por sua vez promovem a geração de EROs. PUFAs n-3 já são conhecidos por diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias (YANG *et al.*, 2019).

2.4. Óleo de chia

A chia (*Salvia hispanica* L.) é uma planta herbácea encontrada em regiões tropicais e subtropicais. A semente de chia e o seu óleo derivado são muito consumidos atualmente, pelo conhecimento dos inúmeros benefícios que podem proporcionar ao organismo. A semente é oleaginosa e possui em sua composição proteínas, fibras alimentares, vitaminas, minerais e ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), principalmente o da série ômega (ω) - 3, o ácido α - linolênico (ALA) e também embora em menor quantidade, o da série ω - 6, o ácido linoléico (LA)(FONTE-FARIA *et al.*, 2019; IMRAN *et al.*, 2016; RODRIGUEZ *et al.*, 2019). Outro composto que agrega muito valor nutricional às sementes de chia são os compostos fenólicos principais responsáveis pela atividade antioxidante da semente (HRNČIČ *et al.*, 2020; MOHD ALI *et al.*, 2012; ULLAH *et al.*, 2016; VILLANUEVA-BERMEJO *et al.*, 2019).

O óleo da semente de chia possui como principais constituintes ácidos graxos essenciais. Assim como a semente, seu óleo é rico em PUFAs, com uma distribuição percentual de ALA em cerca de 54 a 67% e de LA em cerca de 12 a 21% do conteúdo lipídico total. A relação ω -3 / ω -6 do óleo de chia pode variar de 3,18 a 4,18, sendo esses valores definitivamente mais elevados do que a maioria dos demais óleos vegetais existentes (IXTAINA *et al.*, 2011; PARKER *et al.*, 2018). Essa relação ω -3 / ω -6 é importante para manter um equilíbrio anti-inflamatório/pró-inflamatório do organismo e a proporção ideal sugerida na dieta é de 3 - 4 / 1 (ω -3 / ω -6). Alterações nessa proporção são prejudiciais e constituem importante fator de risco para doenças metabólicas, inflamatórias, imunológicas e cardiovasculares (YANG *et al.*, 2019).

Somado à referida abundância em PUFAs, o óleo da semente de chia conta com importantes componentes bioativos incluindo tocoferóis, polifenóis, carotenóides, fosfolipídios e compostos fenólicos que podem favorecer, conjuntamente, a homeostase metabólica (MARINELI *et al.*, 2015).

Os polifenóis que fazem parte da composição do óleo de semente de chia são conhecidos por apresentarem atividade antioxidante e contribuírem na prevenção de doenças crônicas como doenças cardiovasculares e diabetes mellitus(KASHI *et al.*, 2019). Outro composto bioativo encontrado no óleo que possui efeitos contra doenças relacionadas ao estresse oxidativo são os compostos fenólicos, atuando nas principais vias metabólicas envolvidas no metabolismo energético, resposta inflamatória, envelhecimento, relacionando-se com doenças crônicas de alta prevalência (VILLEGAS-AGUILAR *et al.*, 2020)

Como mencionado, o ALA e o LA são ácidos graxos essenciais, pois não são produzidos pelo nosso organismo. Os ácidos docosaheptaenóico (DHA) e

eicosapentaenóico(EPA) são PUFA n-3 e produtos finais principais do metabolismo de ALA, e tem função importante em processos metabólicos e inflamatórios. Muitos estudos sobre os benefícios dos PUFAs n-3 para o organismo têm focado no EPA e DHA, de origem marinha, encontrados em peixes, e o DHA também encontrado em algas (FLOCK *et al.*, 2013). Entretanto, fontes alternativas de PUFAs n-3, com melhor custo benefício e mais acessíveis estão ganhando espaço, como as fontes vegetais e é nesse contexto que a chia vem se destacando (OFORI-MENSAH *et al.*, 2020).

Um estudo demonstrou que quando ratos alimentados com dieta rica em carboidratos e gorduras eram submetidos à suplementação com sementes de chia, rica em ALA, ocorria melhora na sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, redução da adiposidade visceral, diminuição da esteatose hepática e da inflamação hepática e cardíaca sem alterações nos lipídios plasmáticos ou na pressão arterial(POUDYAL *et al.*, 2012). Em camundongos submetidos a uma dieta obesogênica, a suplementação com óleo de chia desde o desmame promoveu melhora no metabolismo da glicose e o escurecimento do tecido adiposo subcutâneo, resultando em um fenótipo mais saudável (DE SOUZA *et al.*, 2020).

Estudos sobre os benefícios do ALA e demais compostos bioativos provenientes da semente de chia estão ganhando espaço, demonstrando resultados promissores. Portanto, seu óleo derivado se tornou um componente eficaz para promoção a saúde.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que alterações nutricionais em períodos críticos do desenvolvimento, como na gestação ou nos primeiros meses após o nascimento, em humanos e animais, podem influenciar no perfil metabólico e imunológico do indivíduo na infância e/ou vida adulta. Isso se dá pela alta plasticidade genômica, podendo ocorrer modificações na expressão estável de genes da próxima geração por meio de alterações epigenéticas. Sendo assim a importância da nutrição materna e também do neonato requer atenção e cuidados.

Em vista dos fatos apresentados, realçados pela alta prevalência de Doenças Crônicas Não Transmissíveis em nível mundial, obesidade, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e cânceres, a busca por estratégias que possam contribuir para uma melhor nutrição materna e fetal são de significativa importância. O trabalho avaliou os benefícios da suplementação materna com um óleo de origem vegetal em uma prole hiperalimentada na fase pós-natal. Poucos trabalhos são encontrados nesse campo, por isso a relevância da pesquisa em questão+++++. Os dados apresentados neste trabalho são a

primeira evidência de que a suplementação materna com óleo de chia apresenta possíveis efeitos atenuantes das alterações metabólicas decorrentes da hiperalimentação pós-natal.

4 REFERENCIALTEÓRICO

AGOSTI, Massimo *et al.* **Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life.** [S. l.]: *Pediatr Med Chir*, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/pmc.2017.157>.

ALI, Fatma Farrag; RIFAAI, Rehab Ahmed. Preventive effect of omega-3 fatty acids in a rat model of stress-induced liver injury. **Journal of cellular physiology**, [S. l.], v. 234, n. 7, p. 11960–11968, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JCP.27848>.

ARGENTE-ARIZÓN, Pilar *et al.* Age and sex dependent effects of early overnutrition on metabolic parameters and the role of neonatal androgens. **Biology of Sex Differences**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S13293-016-0079-5>.

ARGENTE-ARIZÓN, Pilar *et al.* Neonatal Overnutrition Increases Testicular Size and Expression of Luteinizing Hormone β -Subunit in Peripubertal Male Rats. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 9, n. APR, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00168>.

BARELLA, Luiz Felipe; DE OLIVEIRA, Júlio Cezar; MATHIAS, Paulo Cezar de Freitas. **Pancreatic islets and their roles in metabolic programming.** [S. l.]: Elsevier Inc., 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.012>.

BARRIOS, Mariana *et al.* Comparative hemostatic parameters in BALB/c, C57BL/6 and C3H/He mice. **Thrombosis Research**, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 338–343, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2008.11.001>

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. CORRELATION BETWEEN “LEE INDEX” AND CARCASS FAT CONTENT IN WEANLING AND ADULT FEMALE RATS WITH HYPOTHALAMIC LESIONS. **Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 40, n. 4, p. 527–528, 1968. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/JOE.0.0400527>.

BHATTI, Jasvinder Singh; BHATTI, Gurjit Kaur; REDDY, P. Hemachandra. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A Step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Biochimica et biophysica acta**, [S. l.], v. 1863, n. 5, p. 1066, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2016.11.010>.

BI, Sheng; MORAN, Timothy H. Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: Lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. **Neuropeptides**, [S. l.],

v. 36, n. 2–3, p. 171–181, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/NPEP.2002.0895>

BLANCO RODRÍGUEZ, Joan; CAMPRUBÍ SÁNCHEZ, Cristina. Epigenetic transgenerational inheritance. *In: Advances in Experimental Medicine and Biology*. [S. l.]: Springer New York LLC, 2019. v. 1166p. 57–74. *E-book*. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1_4.

BOULLU-CIOCCA, Sandrine *et al.* Postnatal Diet-Induced Obesity in Rats Upregulates Systemic and Adipose Tissue Glucocorticoid Metabolism During Development and in Adulthood. *Diabetes*, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 197–203, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/DIABETES.54.1.197>.

BRESSAN, Andressa *et al.* Indução de obesidade com sacarose em ratos. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S. l.], v. 26, n. suppl 1, p. 17–21, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000600005>.

CANANI, Roberto Berni *et al.* Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. [S. l.]: Nutr Res Rev, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0954422411000102>.

COELHO, Michele Silveira; SALAS-MELLADO, Myriam de Las Mercedes. Revisão: Composição química, propriedades funcionais e aplicações tecnológicas da semente de chia (*Salvia hispanica* L) em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 259–268, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.1814>.

COLLDEN, Gustav *et al.* Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin. **Molecular Metabolism**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 15, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2014.10.003>.

COLLDÉN, Gustav; CARON, Emilie; BOURET, Sebastien G. Neonatal leptin antagonism improves metabolic programming of postnatally overnourished mice. **International journal of obesity (2005)**, [S. l.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41366-022-01093-4>.

COLOMBO, John; GUSTAFSON, Kathleen M.; CARLSON, Susan E. Critical and Sensitive Periods in Development and Nutrition. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 75, n. 1, p. 34–42, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000508053>.

CONCEIÇÃO, E. P. S. *et al.* Higher White Adipocyte Area and Lower Leptin Production in Adult Rats Overfed During Lactation. **Hormone and Metabolic Research**, [S. l.], v. 43, n. 07, p. 513–516, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/S-0031-1275702>.

CONCEIÇÃO, Ellen P. S. *et al.* Oxidative stress programming in a rat model of postnatal early overnutrition — role of insulin resistance. **The Journal of Nutritional**

Biochemistry, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 81–87, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2012.02.010>

DE SOUZA, Thamiris *et al.* Chia oil induces browning of white adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [S. l.], v. 507, p. 110772, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2020.110772>

DICKINSON, H. *et al.* A review of fundamental principles for animal models of DOHaD research: an Australian perspective. **Journal of developmental origins of health and disease**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 449–472, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174416000477>.

DIETERICH, Sabine *et al.* Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart: Increased expression of catalase in the end-stage failing heart. **Circulation**, [S. l.], v. 101, n. 1, p. 33–39, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.33>.

DJ, Barker. Fetal origins of coronary heart disease. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 311, n. 6998, p. 171, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/BMJ.311.6998.171>.

DLUDLA, Phiwayinkosi V. *et al.* **Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid**. [S. l.]: MDPI AG, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11010023>.

ELSHANI, Brikene; KOTORI, Vjosa; DACI, Armond. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 124–136, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1593361>.

ENES-MARQUES, Silvia *et al.* Neonatal overnutrition programming impairs cholecystokinin effects in adult male rats. **The Journal of nutritional biochemistry**, [S. l.], v. 86, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2020.108494>.

ENES-MARQUES, Silvia; GIUSTI-PAIVA, Alexandre. Litter size reduction accentuates maternal care and alters behavioral and physiological phenotypes in rat adult offspring. **Journal of Physiological Sciences**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 789–798, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S12576-018-0594-8/FIGURES/5>.

FALL, Caroline H. D.; KUMARAN, Kalyanaraman. Metabolic programming in early life in humans. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, [S. l.], v. 374, n. 1770, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/RSTB.2018.0123>.

FANG, Han; JUDD, Robert L. Adiponectin Regulation and Function. **Comprehensive Physiology**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 1031–1063, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/CPHY.C170046>.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, Alba *et al.* **Inflammation, oxidative stress, and obesity**. [S. l.]: Int J Mol Sci, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>.

FLOCK, Michael R. *et al.* **Immunometabolic role of long-chain omega-3 fatty acids in obesity-induced inflammation**. [S. l.]: Diabetes Metab Res Rev, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2414>.

FONTE-FARIA, Thaís *et al.* Chia oil supplementation changes body composition and activates insulin signaling cascade in skeletal muscle tissue of obese animals. **Nutrition**, [S. l.], v. 58, p. 167–174, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.011>.

FONTE-FARIA, Thaís *et al.* Chia oil supplementation changes body composition and activates insulin signaling cascade in skeletal muscle tissue of obese animals. **Nutrition**, [S. l.], v. 58, p. 167–174, 2019 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.011>.

HABBOU, Ahmed *et al.* Postnatal overfeeding in rats leads to moderate overweight and to cardiometabolic and oxidative alterations in adulthood. **Biochimie**, [S. l.], v. 94, n. 1, p. 117–124, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2011.09.023>

HABBOU, Ahmed *et al.* Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 143, n. 5, p. 553–562, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.112.172825>.

HALAH, Mariana Peduti *et al.* Neonatal nutritional programming impairs adiponectin effects on energy homeostasis in adult life of male rats. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, [S. l.], v. 315, n. 1, p. E29–E37, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00358.2017>.

HERAS-MOLINA, Ana *et al.* Maternal supplementation with polyphenols and omega-3 fatty acids during pregnancy: Prenatal effects on growth and metabolism. **Animals**, [S. l.], v. 11, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ANI11061699/S1>.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. **Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease**. [S. l.]: Cell Press, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>.

HRNČIČ, Maša Knez *et al.* **Chia Seeds (Salvia Hispanica L.): An overview-phytochemical profile, isolation methods, and application**. [S. l.]: MDPI AG, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25010011>.

IDRIZAJ, Eglantina *et al.* Can adiponectin have an additional effect on the regulation

of food intake by inducing gastric motor changes? **World journal of gastroenterology**, [S. l.], v. 26, n. 20, p. 2472–2478, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I20.2472>.

IGLESIAS-CARRES, Lisard; NEILSON, Andrew P. Utilizing preclinical models of genetic diversity to improve translation of phytochemical activities from rodents to humans and inform personalized nutrition. **Food & function**, [S. l.], v. 12, n. 22, p. 11077–11105, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D1FO02782D>.

IMRAN, Muhammad *et al.* Fatty acids characterization, oxidative perspectives and consumer acceptability of oil extracted from pre-treated chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. **Lipids in Health and Disease**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0329-x>.

IXTAINA, Vanesa Y. *et al.* Characterization of chia seed oils obtained by pressing and solvent extraction. **Journal of Food Composition and Analysis**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 166–174, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JFCA.2010.08.006>

JONES, Megan L.; MARK, Peter J.; WADDELL, Brendan J. Maternal omega-3 fatty acid intake increases placental labyrinthine antioxidant capacity but does not protect against fetal growth restriction induced by placental ischaemia–reperfusion injury. **Reproduction**, [S. l.], v. 146, n. 6, p. 539–547, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-13-0282>.

JONES, Megan L.; MARK, Peter J.; WADDELL, Brendan J. Maternal dietary omega-3 fatty acids and placental function. **Reproduction (Cambridge, England)**, [S. l.], v. 147, n. 5, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-13-0376>.

KAPPELER, Laurent *et al.* Early Postnatal Nutrition Determines Somatotrophic Function in Mice. **Endocrinology**, [S. l.], v. 150, n. 1, p. 314–323, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/EN.2008-0981>.

KASBI-CHADLI, Fatima *et al.* Direct and maternal n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation improved triglyceridemia and glycemia through the regulation of hepatic and muscle sphingolipid synthesis in offspring hamsters fed a high-fat diet. **European Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 589–599, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00394-015-0879-0/FIGURES/2>.

KASHI, Daniel S. *et al.* The Efficacy of Administering Fruit-Derived Polyphenols to Improve Health Biomarkers, Exercise Performance and Related Physiological Responses. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/NU11102389>.

KAUSHIK, Prashant; ANDERSON, James T. **Obesity: Epigenetic aspects**. [S. l.]: Walter de Gruyter GmbH, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0010>.

KOROTKOVA, Marina *et al.* Maternal dietary intake of essential fatty acids affects adipose tissue growth and leptin mRNA expression in suckling rat pups. **Pediatric research**, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 78–84, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00015>.

LI, Jinglei *et al.* High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. **Experimental animals**, [S. l.], v. 69, n. 3, p. 326–335, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1538/EXPANIM.19-0148>.

LI, Yingqiu *et al.* Fish oil diet may reduce inflammatory levels in the liver of middle-aged rats. **Scientific reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41598-017-06506-3>.

MANNA, Prasenjit; JAIN, Sushil K. **Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies**. [S. l.]: Mary Ann Liebert Inc., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>.

MARINELI, Rafaela da Silva *et al.* Chia (*Salvia hispanica* L.) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves glucose tolerance in diet-induced obese rats. **Nutrition**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 740–748, 2015 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.009>.

MARINELI, Rafaela da Silva *et al.* Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. **Food Research International**, [S. l.], v. 76, n. Pt 3, p. 666–674, 2015 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.039>.

MARINELI, Rafaela da Silva *et al.* Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. **Food Research International**, [S. l.], v. 76, p. 666–674, 2015 c. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2015.07.039>

MARTÍNEZ, J. Alfredo *et al.* Opening Lecture: Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. In: 2012, **Proceedings of the Nutrition Society**. : Proc Nutr Soc, 2012. p. 276–283. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665112000055>.

MOHD ALI, Norlaily *et al.* **The promising future of chia, *Salvia hispanica* L.** [S. l.]: Hindawi Limited, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/171956>.

MS, Patel; M, Srinivasan. Metabolic programming in the immediate postnatal life. **Annals of nutrition & metabolism**, [S. l.], v. 58 Suppl 2, n. Suppl 2, p. 18–28, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000328040>.

NELSON, Dennis P.; KIESOW, Lutz A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25° C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 474–478, 1972. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90451-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90451-4).

NISHIKAWA, Satomi *et al.* Involvement of sex, strain and age factors in high fat diet-induced obesity in C57BL/6J and BALB/cA mice. **Experimental animals**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 263–272, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1538/EXPANIM.56.263>.

NOBRE, Maria Elizabeth Pereira *et al.* Omega-3 Fatty Acids: Possible Neuroprotective Mechanisms in the Model of Global Ischemia in Rats. **Journal of nutrition and metabolism**, [S. l.], v. 2016, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/6462120>.

OFORI-MENSAH, Samuel *et al.* Substitution of fish oil with camelina or chia oils in gilthead sea bream (*Sparus aurata*, L.) diets: Effect on growth performance, fatty acid composition, haematology and gene expression. **Aquaculture Nutrition**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 1943–1957, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ANU.13136>.

OJHA, Shalini *et al.* Excess nutrient supply in early life and its later metabolic consequences. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [S. l.], v. 40, n. 11, p. 817–823, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12061>.

OLIVEIRA-DE-LIRA, Luciene *et al.* Supplementation-dependent effects of vegetable oils with varying fatty acid compositions on anthropometric and biochemical parameters in obese women. **Nutrients**, [S. l.], v. 10, n. 7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10070932>.

OWUMI, Solomon E. *et al.* Gallic acid and omega-3 fatty acids decrease inflammatory and oxidative stress in manganese-treated rats. **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, [S. l.], v. 245, n. 9, p. 835–844, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370220917643>.

PARKER, John *et al.* Therapeutic Perspectives on Chia Seed and Its Oil: A Review. **Planta Medica**, [S. l.], v. 84, n. 09/10, p. 606–612, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/A-0586-4711>.

PATEL, Jayshil J. *et al.* **The Critical Care Obesity Paradox and Implications for Nutrition Support**. [S. l.]: Current Medicine Group LLC 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0519-8>.

PENNACCHIO, Len A. Insights from human/mouse genome comparisons. **Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. 429–436, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00335-002-4001-1>.

PERKINS, Anthony V. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia.

Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 77–83, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1479-828X.2006.00532.X>.

PLAGEMANN, Andreas *et al.* Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. **Brain Research**, [S. l.], v. 836, n. 1–2, p. 146–155, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01662-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01662-5)

POBLETE-ARO, Carlos *et al.* Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Revista médica de Chile**, [S. l.], v. 146, n. 3, p. 362–372, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872018000300362>.

POUDYAL, Hemant *et al.* Lipid redistribution by α -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearoyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet-induced obese rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 153–162, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2010.11.011>

POUDYAL, Hemant *et al.* Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 1041–1052, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.07.014>

RAMADHINARA, Adisaputra *et al.* The Role of SOCS-3 in Leptin Resistance and Obesity. [S. l.], [s. d.].

RAMOS-LOPEZ, Omar *et al.* Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**, [S. l.], v. 10, n. 1–2, p. 43–62, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000477729>.

REDDY, K. Vijay Kumar; NAIDU, K. Akhilender. Maternal supplementation of α -linolenic acid in normal and protein-restricted diets modulate lipid metabolism, adipose tissue growth and leptin levels in the suckling offspring. **European journal of nutrition**, [S. l.], v. 54, n. 5, p. 761–770, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00394-014-0755-3>.

RODRIGUES, Ananda Lages *et al.* Postnatal early overnutrition changes the leptin signalling pathway in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of young and adult rats. **Journal of Physiology**, [S. l.], v. 587, n. 11, p. 2647–2661, 2009 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169045>.

RODRIGUES, Ananda Lages *et al.* Postnatal early overnutrition changes the leptin signalling pathway in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of young and adult rats. **The Journal of Physiology**, [S. l.], v. 587, n. Pt 11, p. 2647, 2009 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2009.169045>.

RODRIGUEZ, Erica S. *et al.* Effect of natural antioxidants on the physicochemical properties and stability of freeze-dried microencapsulated chia seed oil. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 1682–1690, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9355>.

RUPÉREZ, Azahara I.; GIL, Angel; AGUILERA, Concepción M. **Genetics of oxidative stress in obesity**. [S. l.]: Molecular Diversity Preservation International, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms15023118>.

SAHA, Piu *et al.* Distinct iron homeostasis in C57BL/6 and Balb/c mouse strains. **Physiological reports**, [S. l.], v. 8, n. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14814/PHY2.14441>.

SAYEGH, Ayman I. The Role of Cholecystokinin Receptors in the Short-Term Control of Food Intake. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, [S. l.], v. 114, p. 277–316, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386933-3.00008-X>

SHARP, Gemma C. *et al.* Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 1288, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/IJE/DYV042>.

SILVA-SANTANA, Giorgio *et al.* Clinical hematological and biochemical parameters in Swiss, BALB/c, C57BL/6 and B6D2F1 Mus musculus. **Animal models and experimental medicine**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 304–315, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/AME2.12139>.

SIMMONS, Rebecca. Epigenetics and maternal nutrition: nature v. nurture. **The Proceedings of the Nutrition Society**, [S. l.], v. 70, n. 1, p. 73–81, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665110003988>.

SLOPEN, Natalie *et al.* Early origins of inflammation: An examination of prenatal and childhood social adversity in a prospective cohort study. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 51, p. 403–413, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.016>.

SRINIVASAN, Malathi; PATEL, Mulchand S. **Metabolic programming in the immediate postnatal period**. [S. l.]: Trends Endocrinol Metab, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.12.001>.

TAYLOR, P. D.; POSTON, L. Developmental programming of obesity in mammals. **Experimental Physiology**, [S. l.], v. 92, n. 2, p. 287–298, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2005.032854>.

ULLAH, Rahman *et al.* **Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review.** [*S. l.*]: Springer India, 2016. Disponible em: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1967-0>.

VALENZUELA, Rodrigo *et al.* Modification of Docosahexaenoic Acid Composition of Milk from Nursing Women Who Received Alpha Linolenic Acid from Chia Oil during Gestation and Nursing. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 7, n. 8, p. 6405, 2015. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/NU7085289>.

VICKERS, Mark H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 6, n. 6, p. 2165–2178, 2014 a. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/NU6062165>.

VICKERS, Mark H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 6, n. 6, p. 2165–2178, 2014 b. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/nu6062165>.

VILLANUEVA-BERMEJO, David *et al.* Production of omega 3-rich oils from underutilized chia seeds. Comparison between supercritical fluid and pressurized liquid extraction methods. **Food Research International**, [*S. l.*], v. 115, p. 400–407, 2019. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.085>.

VILLEGAS-AGUILAR, María del Carmen *et al.* Pleiotropic Biological Effects of Dietary Phenolic Compounds and their Metabolites on Energy Metabolism, Inflammation and Aging. **Molecules**, [*S. l.*], v. 25, n. 3, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25030596>.

WANG, Lan *et al.* Protective effects of silymarin on triptolide-induced acute hepatotoxicity in rats. **Molecular medicine reports**, [*S. l.*], v. 17, n. 1, p. 789–800, 2018. Disponible em: <https://doi.org/10.3892/MMR.2017.7958>.

WATERSTON, Robert H. *et al.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. **Nature** **2003 420:6915**, [*S. l.*], v. 420, n. 6915, p. 520–562, 2002. Disponible em: <https://doi.org/10.1038/NATURE01262>.

WU, Guoyao; IMHOFF-KUNSCH, Beth; GIRARD, Amy Webb. **Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development.** [*S. l.*]: Paediatr Perinat Epidemiol, 2012. Disponible em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01291.x>.

YANG, Jinchunzi *et al.* Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 11, n. 4, 2019. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/NU11040872>.

YERITSYAN, Naira *et al.* Visual capabilities and cortical maps in BALB/c mice. **The European journal of neuroscience**, [S. l.], v. 36, n. 6, p. 2801–2811, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2012.08195.X>.

ZHAO, Xinzhi. Genetic hypothesis for the developmental origins of health and disease theory. **Journal of Bio-X Research**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 36–43, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JBR.0000000000000056>.

ZHU, Ziqiang; CAO, Fang; LI, Xiaozhong. **Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00764>.

ZIEBA, D. A.; BIERNAT, W.; BARĆ, J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. **Domestic animal endocrinology**, [S. l.], v. 73, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.DOMANIEND.2020.106472>.

SEGUNDA PARTE - ARTIGO**EFEITO DOSE-DEPENDENTE DA SUPLEMENTAÇÃO
MATERNA COM ÓLEO DE CHIA EM PROLE
HIPERALIMENTADA PÓS-NATAL**

Esse projeto se trata de uma versão preliminar e será submetido à Revista Nutrition Research ISSN: 0271-5317, portanto está sendo apresentado de acordo com as normas de publicação da revista em questão.

1 **Efeito dose-dependente da suplementação materna com óleo de**
2 **chia em prole hiperalimentada pós-natal**

3

4

5 Sarah Melo Silva Marques¹, Estéfany Ribeiro Leão¹, Isabela Coelho de Castro¹, Laura
6 Cristina Jardim Pôrto Pimenta^{1*}

7

8

9 Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, Brasil.

10

11 Autor correspondente:

12 Dra. Laura Cristina Jardim Pôrto Pimenta

13 Departamento de Nutrição,

14 Universidade Federal de Lavras, 37200-000, Lavras, Minas Gerais, Brasil.

15 Número telefone: +55(35)38294544.

16 E-mail: laurap@ufla.br

17

18

19 **RESUMO**

20

21 A nutrição materna, durante a gestação e a nutrição do neonato, detêm uma influência
22 importante no metabolismo do indivíduo à longo prazo. A suplementação materna com
23 ômega-3 tem se demonstrado eficaz na prevenção e tratamento de patologias. Numa proposta
24 de programação metabólica esse trabalho investigou potencial benéfico e a dosagem mais
25 indicada para suplementação materna com óleo de chia, na possível atenuação de desordens
26 metabólicas induzidas na prole por hiperalimentação pós-natal, em camundongos machos

27 Balb/c.Camundongos fêmeas foram suplementadas desde o período de acasalamento até o
28 desmame da prole com óleo de chia de origem comercial (OC), nas dosagens de 2,5 e 5g/kg
29 de peso corporal (PC)/dia. Após o nascimento dos filhotes, as ninhadas foram reajustadas para
30 3-4 filhotes formando o grupo experimental que delineou o estudo, o grupo Hiperalimentação
31 pós-natal (H). Formaram-se os subgrupos H OC 2,5g/kg, H OC 5g/kg, H sem suplementação,
32 e o grupo controle (C). Aos 70 e 120 dias de vida os animais do grupo H OC 2,5 exibiram
33 maior peso corporal quando comparados aos animais do grupo C e H. Esse grupo também
34 apresentou índice de Lee superior ao grupo C. No Teste de Tolerância Oral à Glicose de 120
35 dias, a curva glicêmica apresentou o grupo H com concentrações mais elevadas de glicose nos
36 30min em relação aos grupos C e H OC 5, nos 60min em relação aos grupos H OC 2,5 e H
37 OC 5, e a área sob a curva exibiu a diferença entre os grupos H e H OC 5. A glicemia em
38 jejum do grupo H OC 2,5 foi maior que a de todos os demais grupos analisados e também
39 apresentou triglicerídeos hepáticos mais elevados que os grupos C e H OC 5. O perfil
40 lipidêmico do fígado também apresentou que a concentração de lipídios totais dos animais do
41 grupo H OC 5 foram menores que os do grupo H. Em relação as análises de estresse oxidativo
42 não foram encontradas diferenças significativas entre nenhum dos grupos experimentais.
43 Desse modo, a dosagem de suplementação materna de 5g/Kg demonstra resultados mais
44 satisfatórios e promissores que a dosagem de 2,5g/Kg, já que se manteve ao nível do grupo C
45 durante todo o processo, sem apresentar efeitos nocivos aos animais ao contrário da dosagem
46 de 2,5g/Kg. Mais pesquisas são necessárias para evidenciar como e quais os importantes
47 efeitos da suplementação materna com óleo de chia em proles hiperalimentadas.

48

49 **Palavras-chave:** Programação metabólica. Redução de ninhada. Glicemia. Ômega-3.
50 Dosagem.

51

52 1 INTRODUÇÃO

53 Experiências nos primeiros períodos do desenvolvimento são significativas e cruciais
54 para os anos de vida posteriores. A condição nutricional no período gestacional, assim como
55 no pós-natal pode determinar inúmeros fatores metabólicos e fisiológicos na vida adulta,
56 como o bem-estar e achance de desenvolver patologias, como obesidade e distúrbios
57 metabólicos relacionados. Quando o feto e/ou o neonato são expostos a situações e estímulos
58 adversos, organismo lança mão de adaptações para assegurar sua sobrevivência e isso pode
59 gerar uma memória permanente. Isso é possível em função da plasticidade genômica que
60 acompanha essa janela crítica do desenvolvimento existente nesses períodos, fenômeno
61 nomeado programação metabólica [1,2].

62 Nesse cenário de possível alteração na expressão de genes destacam-se os eventos
63 epigenéticos, modificações hereditárias que ocorrem no DNA, porém sem alterar sua
64 sequência, mas que afetam a expressão de genes, podendo provocar a alterações de fenótipos.
65 As modificações epigenéticas mais estudadas são metilação do DNA, modificações de
66 histonas e RNAs não codificantes [3].

67 Modelos experimentais vêm sendo utilizados de forma exitosa na área da programação
68 metabólica, como o modelo de hiperalimentação pós-natal, induzido por reajuste de ninhada,
69 que evidencia consequências fisiológicas para as fases posteriores [4]. Estudos utilizando o
70 modelo de supernutrição neonatal revelaram que os animais submetidos a essa condição
71 apresentam sobrepeso, aumento de estresse oxidativo e diminuição das defesas antioxidantes,
72 hiperglicemia, hiperinsulinemia, alterações em hormônios de regulação do apetite como a
73 leptina e também de repostas inflamatórias [5-10].

74 Nesse cenário de programação metabólica, anutrigenômica surge como ferramenta
75 importante, aliando a influência de fatores dietéticos sobre o genoma humano e como isso
76 pode influenciar no tratamento e/ou prevenção de distúrbios na homeostase metabólica de

77 cada indivíduo. O consumo de determinados alimentos podem interferir de forma benéfica no
78 organismo, exemplos muito utilizado atualmente são os óleos vegetais e dentre esses, por
79 demonstrar alto valor nutricional o óleo de semente de chia, vêm ganhando destaque. É um
80 óleo rico em PUFAs, principalmente o ácido linolênico (ALA; ω -3), em sua constituição é
81 possível encontrar cerca de 54 – 67% do composto em sua composição lipídica. O ALA é o
82 precursor biológico do ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA),
83 outra série de PUFAs ω -3, importantes eicosanóides envolvidos em processos metabólicos e
84 inflamatórios. Além do ALA, o óleo também contém polifenóis, compostos fenólicos
85 bioativos [17-20]. Devido a sua composição o óleo de chia exibe poder antioxidante, anti-
86 inflamatório e potenciais benéficos frente a distúrbios metabólicos [21-23].

87 Ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) de cadeia longa, como os da série ômega-3
88 (ω -3) têm demonstrado efeitos potenciais na prevenção e intervenção contra patologias
89 de origem metabólica, inflamatória e/ou imunológica [11-14]. Durante o período gestacional a
90 suplementação com PUFAs ω -3 é fortemente relevante. Estudos apontam que essa
91 suplementação traz benefícios para o neurodesenvolvimento fetal e neonatal, aumentado
92 tempo de gestação, crescimento e desenvolvimento normal do feto, diminuição do estresse
93 oxidativo, além reduzir o risco de possíveis distúrbios gestacionais e à longo prazo na vida da
94 recém nascido [15-17]. Os polifenóis e os compostos fenólicos, também encontrados no óleo
95 de chia, apresentam atividade antioxidante e podem atuar em importantes vias metabólicas
96 relacionadas ao metabolismo energético, resposta inflamatória, envelhecimento, apresentando
97 ação contra doenças crônicas de alta prevalência.

98 Isto posto, esse trabalho avaliou a influência da suplementação materna com óleo de
99 chia em marcadores metabólicos na prole, na fase adulta. Buscou-se evidenciar qual a dose
100 mais efetiva (2,5 ou 5g/KgPC/dia) na atenuação das possíveis desordens induzidas por
101 hiperalimentação na fase pós-natal.

102 2 MATERIAIS E MÉTODOS

103

104 2.1. Animais

105 Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFLA),
106 sob protocolo 050/2019, e foi conduzido no Biotério Multiusuário da Universidade Federal de
107 Lavras (UFLA). O período experimental teve duração de aproximadamente 180 dias. Para o
108 estudo em questão foram obtidos no Biotério Central da UFLA, 11 camundongos fêmeas e 5
109 machos da linhagem BALB/c, com idade entre 45-55 dias e peso médio de 26g, para
110 formação dos grupos Hiperalimentados e Controle. Durante todo o período experimental os
111 animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas, com temperatura controlada $22 \pm$
112 2°C e consumo de ração padrão (NUVILAB CR1®) e água *ad libitum*. A geração F1, obtida
113 pelo acasalamento dos animais utilizados, somou-se em 36 camundongos machos, que foram
114 utilizados nas análises experimentais propostas pelo projeto.

115

116 2.2. Suplementação materna com óleo de chia

117 Durante o período de acasalamento até o desmame da prole (21 dias após o
118 nascimento), as mães foram suplementadas com Óleo de chia bruto de origem comercial,
119 marca Pazze, lote 05071-6, comprado no comércio da cidade de Lavras (Informação
120 nutricional ω -3: 6g/ ω 6: 2g por porção de 13 mL). No total foram aproximadamente 56 dias de
121 suplementação materna. O óleo de chia “comercial” (OC) foi testado em duas doses de
122 suplementação, 2,5g/Kg e 5g/Kg de peso corporal (PC)/dia, compondo os subgrupos
123 Hiperalimentado + suplementação materna com 2,5g óleo de chia/kg/PC/dia (H OC 2,5) e
124 Hiperalimentado + suplementação materna com 5g óleo de chia /kg PC/dia (H OC 5).

125

126 2.3. Desenho experimental

127 Para o acasalamento, foi colocado em caixas um macho para cada três fêmeas, durante
128 14 dias. Após esse tempo, as fêmeas continuaram juntas até o nascimento das proles.

129 Durante esse período, de acordo com as doses pré-estabelecidas inicialmente (2,5g/Kg
130 e 5g/Kg PC/dia), os grupos foram subdivididos para que as mães recebessem a suplementação
131 oral (técnica de gavagem) com o óleo de chia (OC) ou água.

132 Três dias após o nascimento dos filhotes, as ninhadas foram reajustadas para formação
133 dos grupos experimentais que delinearão o estudo:

134 H = Hiperalimentação pós-natal, com ninhada reajustada para 3-4 filhotes e mães sem
135 suplementação;

136 H OC 2,5 = Hiperalimentação pós-natal, com ninhada reajustada para 3-4 filhotes e
137 mães suplementadas com 2,5g OC /kg PC/dia;

138 H OC 5 = Hiperalimentação pós-natal, com ninhada reajustada para 3-4 filhotes e
139 mães suplementadas com 5g OC /kg PC/dia;

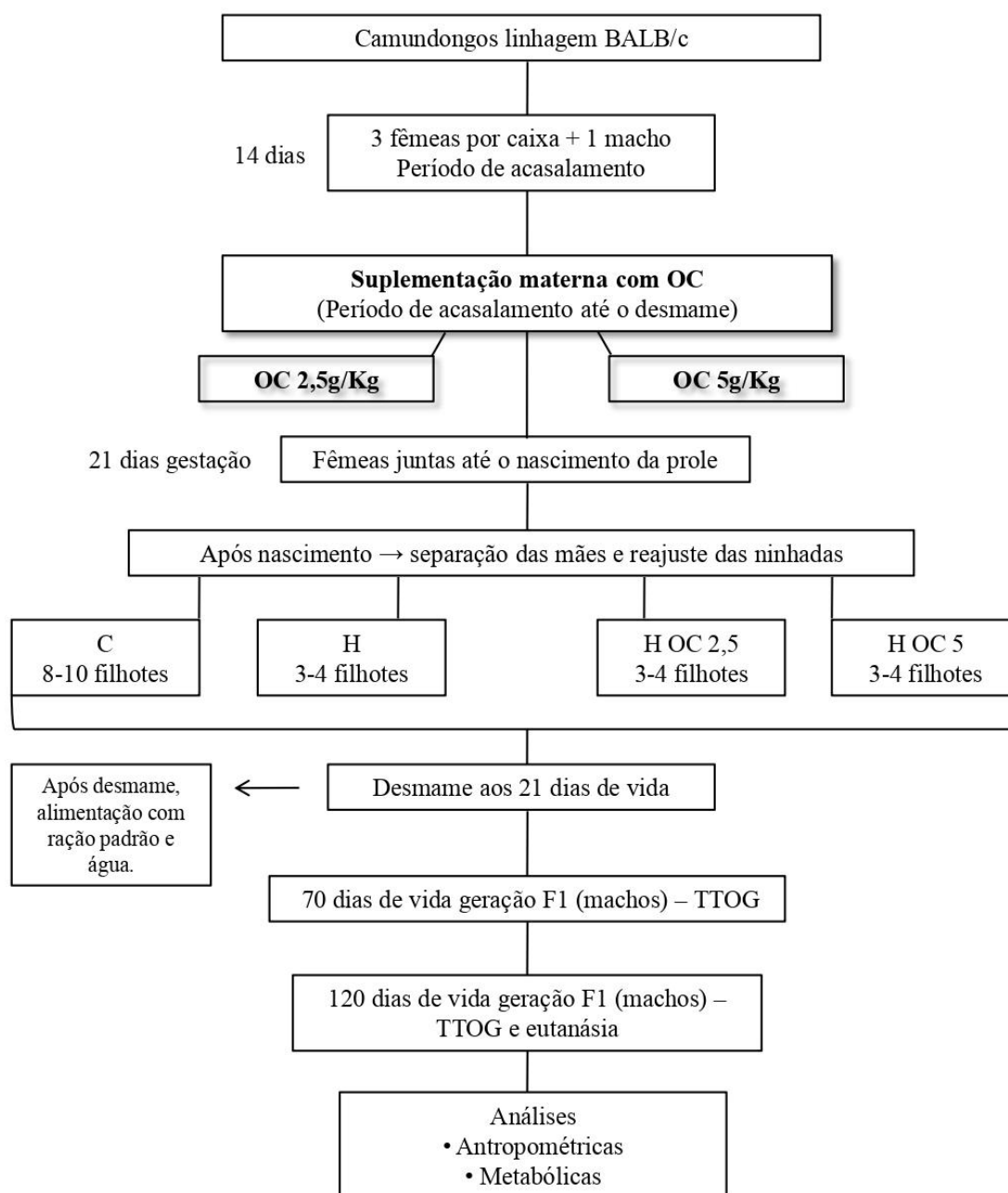
140 C = Controle, com ninhada padrão (8-10 filhotes) e mães sem suplementação.

141 A metodologia utilizada nesse estudo baseou-se na metodologia descrita por [4].

142 Após o desmame, a geração F1 recebeu ração padrão (NUVILAB CR1®) e água *ad*
143 *libitum* até completarem 120 dias de vida, quando foram realizadas as eutanásias. O desenho
144 experimental está representado na Figura 1.

145 Aos 120 dias de vida após um período de 12 horas de jejum, os animais foram
146 anestesiados intraperitonealmente com uma mistura de Ketamina (200 mg/kg), Xilazina (30
147 mg/kg) e algodão umedecido em isoflurano colocado na região nasal e, posteriormente,
148 eutanasiados por exsanguinação cardíaca. O sangue coletado foi centrifugado para obtenção
149 do plasma. O tecido adiposo epididimal (TAE) e o fígado foram removidos, pesados e
150 armazenados em freezer -80°C, para as análises posteriores.

151 O peso corporal (PC) e o consumo alimentar dos animais foram monitorados
 152 semanalmente, através de balança eletrônica, durante todo o período experimental. A
 153 porcentagem de ganho de peso corporal foi calculada por $(PF-PI/PI) \times 100$, sendo PF: peso
 154 final (g) aos 120 dias e PI: peso inicial (g) aos 21 dias. O índice de Lee foi calculado a partir
 155 da divisão da raiz cúbica do PC, em gramas, pela medida do comprimento do camundongo,
 156 em centímetros, da ponta do nariz ao ânus.



158 **Figura 1 – Desenho experimental.** OC: Óleo de chia, C: Controle, H:
159 Hiperalimentado, H OC 2,5: Hiperalimentado + suplementação materna 2,5g/Kg, H OC 5:
160 Hiperalimentado + suplementação materna 5g/Kg, TTOG: Teste de Tolerância Oral a
161 Glicose.

162

163 **2.4. Teste de tolerância oral a glicose**

164 O Teste de Tolerância Oral à Glicose foi realizado aos 70 e 120 dias de vida dos
165 animais. Após jejum de 12 horas os animais receberam solução de D-glicose, em dose de 2
166 g/Kg PC, pela técnica de gavagem. A glicemia foi monitorada nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120
167 minutos após a infusão de glicose, através de uma gota de sangue da cauda, com auxílio de
168 um glicosímetro Advantage®. Os dados da glicemia são apresentados em mg/dL. A área sob
169 a curva (AUC) foi calculada através do programa GraphPad Prism versão 6.0.

170

171 **2.5. Perfil glicêmico e lipidêmico**

172 As concentrações plasmáticas, em jejum, de glicose, triacilglicerol (TAG) e colesterol
173 total foram determinadas através de métodos enzimáticos colorimétricos, de acordo com os
174 sistemas comerciais Liquiform® (Labtest Diagnóstica). As amostras foram preparadas e as
175 leituras das absorbâncias realizadas em espectrofotômetro de acordo com as instruções do
176 fabricante.

177

178 **2.6. Conteúdo de lipídios hepáticos**

179 Os lipídios foram extraídos por solventes orgânicos de acordo com a metodologia de
180 [24]. A extração lipídica secou-se em estufa a 37°C, por cerca de alguns dias e obteve-se a
181 quantidade total de lipídios extraídos. Para dosar o colesterol e triglicérides dos lipídios

182 extraídos, ressuspendeu-se as amostras em 500 μ L de isopropanol e realizou-se a dosagem
183 normalmente utilizando kits colorimétricos comerciais, Liquiform® (Labtest Diagnóstica).

184

185 **2.7. Estresse oxidativo do tecido hepático e adiposo epididimal**

186 Amostras de tecido hepático e adiposo epididimal (100mg de tecido acrescido de
187 1,0mL de PBS) foram homogeneizadas. Essa homogenato foi centrifugado a 12000 rpm por
188 10 minutos, a 4 °C e o infranadante foi armazenado a -20 °C. Proteínas totais das amostras
189 foram determinadas pelo método de [25]. A curva padrão foi construída através de albumina
190 sérica bovina. Em uma placa de ELISA, 10 μ L de amostra foram pipetadas em triplicata, e
191 250 μ L de reagente de Bradford foram adicionados aos poços. 10 μ L de água foram utilizados
192 para o branco. O experimento foi lido em espectrofotômetro a 630nm.

193

194 **2.8. Dosagem de peroxidação lipídica**

195 A avaliação da peroxidação lipídica foi realizada pela determinação das substâncias
196 reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com [26]. Foi adicionado 1mL de solução
197 TBARS (contendo ácido tricloroacético (TCA 15%), ácido tiobarbitúrico (TBA 0,0375%) e
198 ácido clorídrico (HCL 0,25 N)) nas amostras. Os tubos foram mantidos em banho-maria
199 fervente (100°C) por 15 minutos e então colocadas sob água corrente até esfriarem.
200 Posteriormente, foram adicionados 0,75mL de álcool butílico, e as amostras foram
201 centrifugadas. A leitura foi realizada a 535nm. A concentração de TBARS foi expressa por
202 nmol de malondialdeído (MDA)/mg de proteína.

203

204 **2.9. Dosagem de hidroperóxidos**

205 A dosagem da concentração de hidroperóxidos foi realizada por meio do ensaio da
206 oxidação ferrosa do Xilenol Orange [27, 28]. O ensaio consiste basicamente na oxidação de

207 íons ferrosos (Fe^{2+}) a férricos (Fe^{3+}) sob condições ácidas pelos hidroperóxidos, o indicador
208 utilizado Xilenol Orange, se liga ao íon férrico produzindo um cromóforo azul-arroxeadado. A
209 absorvância foi lida a 560nm. Os resultados foram expressos por $\mu\text{mol/mg}$ de proteína.

210

211 **2.10. Atividade da enzima Catalase**

212 A dosagem da atividade de catalase (CAT) se baseia no decaimento da absorvância do
213 peróxido de hidrogênio (H_2O_2) – (Abs240) pela metabolização deste pela catalase ($2\text{H}_2\text{O}_2 =$
214 $2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) [29]. Em 100 μL de homogenato das amostras foram acrescentados 2mL de
215 tampão fosfato 50mM e 50 μL de solução de H_2O_2 (0,3M) e lida a absorvância no
216 espectrofotômetro em 240nm em 0 e 60 segundos. A atividade da CAT foi calculada
217 utilizando a seguinte equação: $(\text{abs}0\text{seg} - \text{abs}60\text{seg}/0,1) * \text{diluição}/\text{mg}$ de proteína. Os resultados
218 foram expressos por $\Delta\text{E}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína.

219

220 **2.11. Dosagem da enzima Superóxido dismutase**

221 A dosagem da concentração da superóxido dismutase (SOD) é baseada na sua
222 habilidade de limpar o radical O_2 , diminuindo a razão de auto-oxidação do pirogallol. Em
223 30 μL foram acrescentados de 99 μL de tampão fosfato, 6 μL de MTT (brometo de dimetiltiazol-
224 difeniltetrazolium) e 15 μL de pirogallol. Após 5 minutos de incubação a 37°C, a reação foi
225 parada com 150 μL de DMSO (dimetil sulfóxido) e a absorvância lida a 570nm. O resultado
226 final é expresso em U SOD/mg de proteínas/mL [30] Adaptado.

227

228 **2.12. Análises estatísticas**

229 Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão. Para análise descritiva
230 dos dados e testes de comparação de grupos independentes utilizou-se o software GraphPad
231 Prism®, versão 6.0. Para avaliação da distribuição normal das variáveis, foi realizado o teste

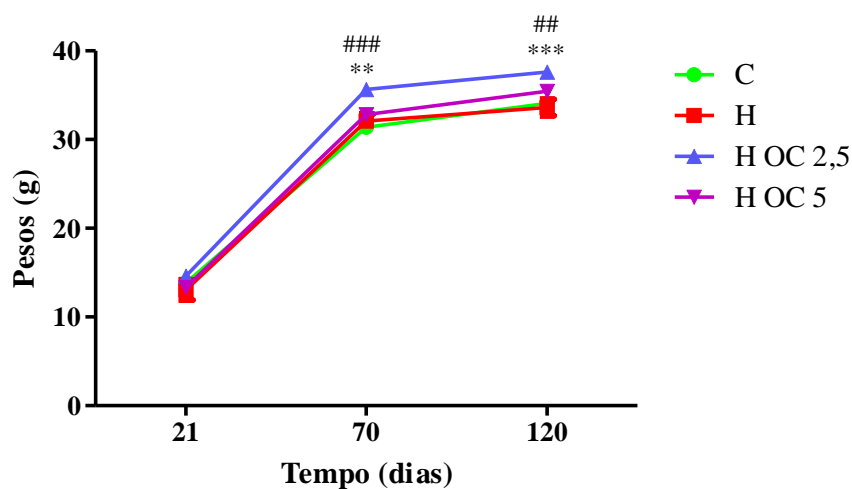
232 de Shapiro-Wilk. O teste de ANOVA OneWay seguido do pós teste Bonferroni foi utilizado
233 para comparação entre os grupos. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

234

235 3 RESULTADOS

236 3.1. Pesos corporal e teciduais e consumo alimentar

237 O peso corporal da prole de camundongos foi aferido semanalmente durante todo o
238 processo experimental. Os valores que estão apresentados na Figura 2 representam a aferição
239 aos 21 dias, logo após o desmame, e aos 70 e 120 dias. Ao desmame, o peso corporal foi
240 semelhante entre os grupos, mas a partir dos 70 dias de vida os resultados apontaram um
241 maior ganho ponderal no grupo H OC 2,5, com maior peso em relação aos grupos C e H (aos
242 70 e 120 dias). O peso dos animais H OC 5 manteve-se semelhante ao C em todo o período
243 experimental. Ao analisar a porcentagem de ganho de peso, no entanto, não foram observadas
244 diferenças entre os grupos analisados. De qualquer forma, o índice de Lee, parâmetro
245 utilizado para mensuração da adiposidade, foi maior no grupo H OC 2,5 em relação ao C
246 (Tabela 1). O consumo alimentar e o peso do fígado não exibiram diferença significativa entre
247 os grupos estudados. Porém, surpreendentemente, o peso do tecido adiposo epididimal do
248 grupo H foi menor que o grupo C (Tabela 1).



249

250 **Figura 2 – Peso corporal, aos 21, 70 e 120 dias.** Controle (C, n=9), Hiperalimentado
 251 (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5g/kg PC/dia (H OC
 252 2,5, n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5g/kg PC/dia (H OC
 253 5, n=8). ** H OC 2,5 vs C(p<0,001) ### H OC 2,5 vs H (p<0,0001) *** H OC 2,5vsC
 254 (p<0,0001) ##H OC 2,5 vs H (p<0,05).

255 **Tabela 1 – Consumo alimentar, porcentagem de ganho de peso corporal, índice**
 256 **de Lee e pesos teciduais (fígado e tecido adiposo epididimal – TAE) dos grupos**
 257 **experimentais.**

Análises	Grupos			
	C	H	H OC 2,5	H OC 5
Consumo alimentar (g/dia)	6,393 ± 2,494	5,921 ± 1,220	7,255 ± 2,554	6,588 ± 2,991
Porcentagem de ganho corporal (%)	147,8 ± 22,16	166,7 ± 20,0	157,5 ± 27,6	166,7 ± 20,0
Índice de Lee	1,126 ± 0,023	1,138 ± 0,116	1,227 ± 0,056*	1,208 ± 0,054
Peso fígado (g/g de PC)	0,03838 ± 0,001	0,0397±0,005	0,03776 ± 0,004	0,04202 ± 0,009
Peso TAE (g/g de PC)	0,01632 ± 0,019	0,009± 0,003#	0,01363 ± 0,003	0,01213 ± 0,007

258 Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação
 259 materna com óleo de chia 2,5 /kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado +
 260 suplementação materna com óleo de chia 5 /kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H OC 2,5vs C
 261 (p<0,001) # H vs C (p<0,001).

262

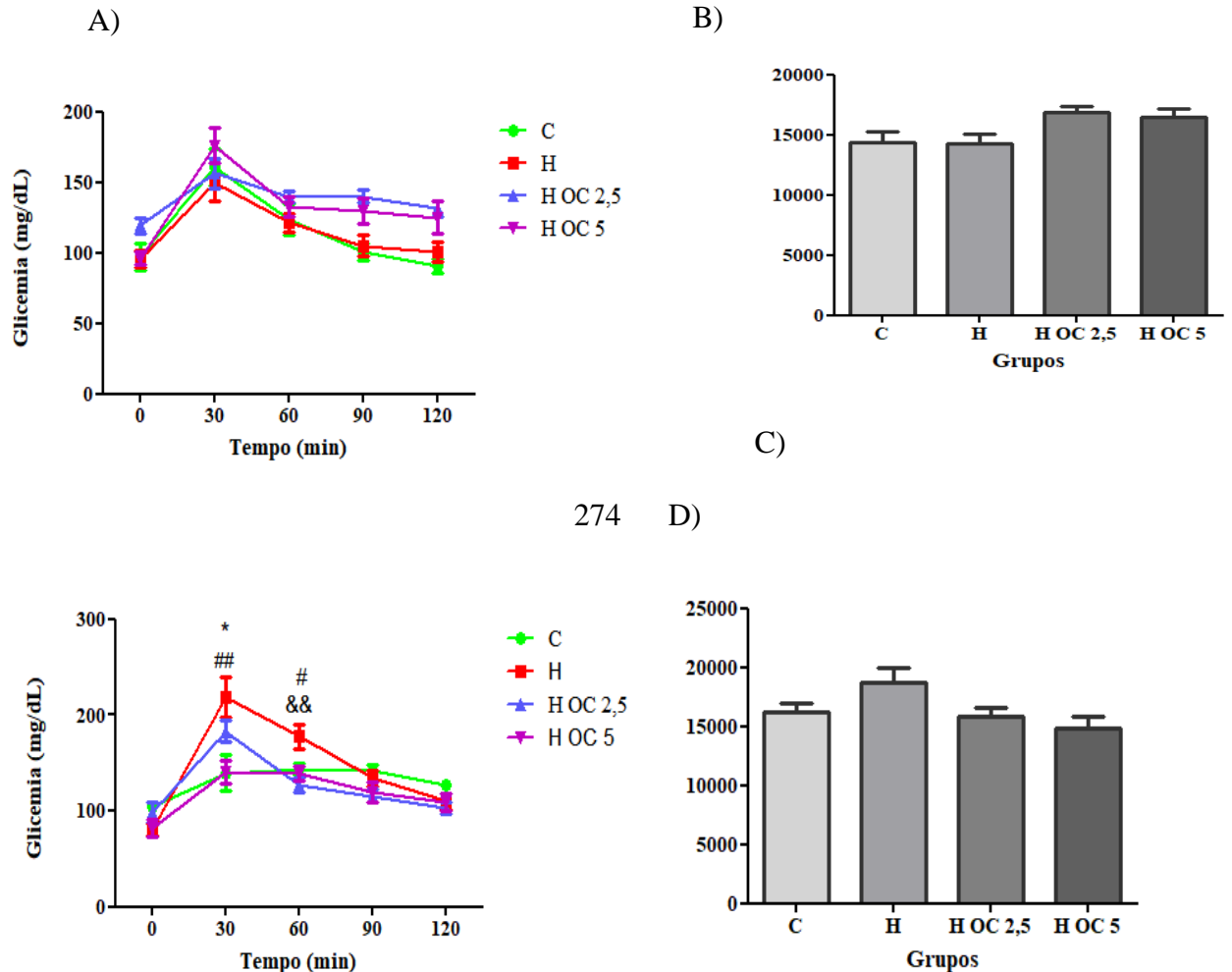
263 3.2. Marcadores Metabólicos

264 Para investigar a tolerância à glicose, foi realizado o TTOG aos 70 e aos 120 dias de
 265 vida dos camundongos e, a partir da curva glicêmica, foi obtida a área sob a curva (AUC),
 266 representada na Figura 3. Os dados analisados não apontaram diferenças significativas entre
 267 os grupos aos 70 dias de vida (Figura 3 A e B). Entretanto, ao observar a curva glicêmica do

268 TTOG aos 120 dias o grupo H exibiu aumento da glicemia aos 30 min. (em relação aos
 269 grupos C e H OC 5) e aos 60 min (em relação aos grupos H OC 2,5 e H OC 5) (Figura 3C).

270 Não obstante, a AUC apontou um aumento do grupo H em relação ao H OC 5 (Figura 3D).

271



274 D)

276 **Figura 3: Curva Glicêmica (mg/dL) vs tempo (min) do Teste de Tolerância Oral à**
 277 **Glicose (TTOG) e AUC aos 70 e 120 dias de vida dos grupos experimentais. A e B: 70**
 278 **dias. C e D: 120 dias.** Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado +
 279 suplementação materna com óleo de chia 2,5 g/kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado
 280 + suplementação materna com óleo de chia 5 g/kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H vs C (p<0,05) ##
 281 H vs H OC 5 (p<0,001) && H vs H OC 2,5 (p<0,001) # H vs H OC 5 (p<0,05).

282

Tabela 2 – Glicemia e Perfil lipídico em jejum dos grupos experimentais.

Análises	Grupos			
	C	H	H OC 2,5	H OC 5
<u>Plasmático:</u>				
Glicemia (mmol/L)	4,211 ± 1,673	3,030 ± 0,936	6,459 ± 1,663 ^{*###&&&}	3,390 ± 1,799
Colesterol total (mmol/L)	1,592 ± 0,475	1,524 ± 0,839	1,406 ± 0,623	1,162 ± 0,639
Triglicerol (mmol/L)	0,694 ± 0,281	0,437 ± 0,233	0,711 ± 0,377	0,777 ± 0,684
<u>Lipídios hepáticos:</u>				
Lipídios totais (mg/g de fígado)	4,979 ± 0,786	5,849 ± 1,630	4,122 ± 1,869	3,509 ± 1,338 [§]
Colesterol (mmol/L)	4,061 ± 0,938	1,817 ± 1,509	3,108 ± 1,803	3,166 ± 1,268
Triglicerol (mmol/L)	1,879 ± 0,712	2,432 ± 1,205	3,940 ± 2,349 ^{*###}	1,296 ± 0,456

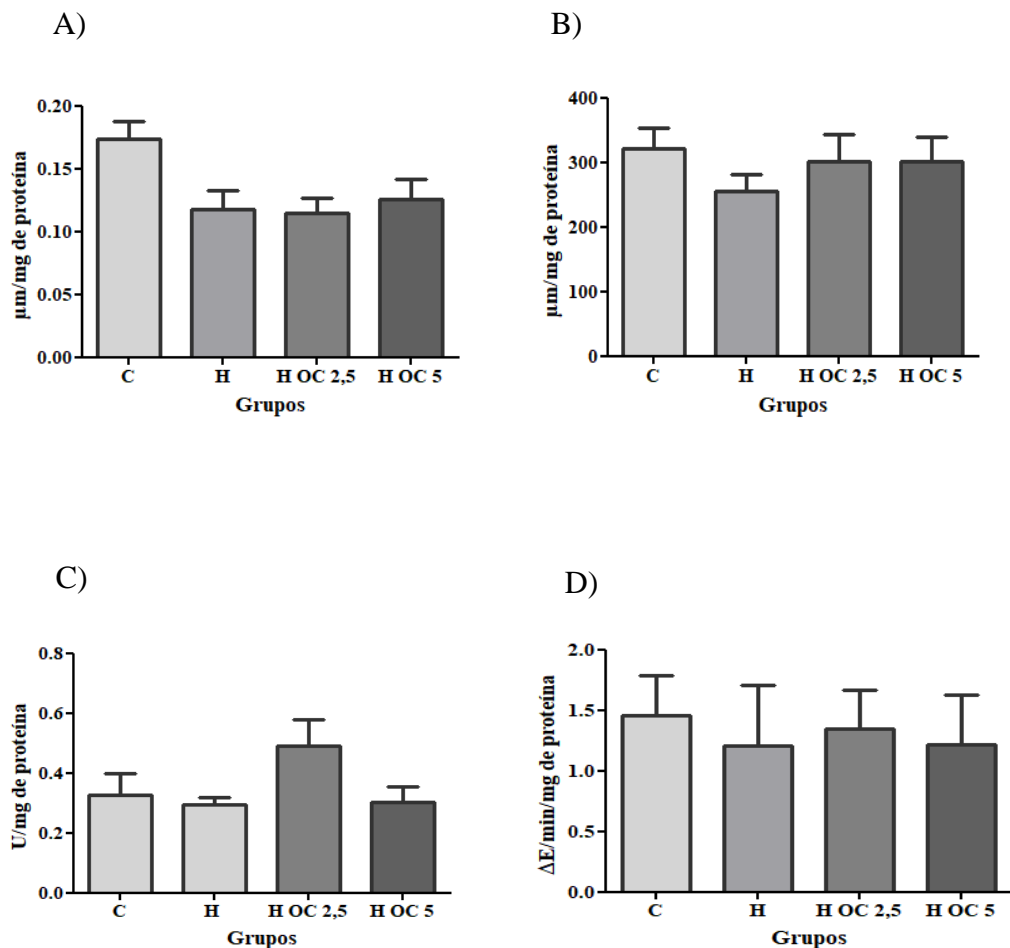
283 Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado + suplementação
 284 materna com óleo de chia 2,5 g/kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado +
 285 suplementação materna com óleo de chia 5 g/kg PC/dia (H OC 5, n=8). * H OC 2,5 vs C
 286 (p<0,05)^{&&&} H OC 2,5 vs H (p<0,0001) ^{###}H OC 2,5 vs H OC 5 (p<0,001) [§] H OC 5 vs H
 287 (p<0,05) ± Desvio padrão.

288

289 As análises plasmáticas revelaram níveis aumentados de glicose em jejum nos animais
 290 H OC 2,5, em relação aos animais C, H e H OC 5 (p<0,5; p<0,0001 e p<0,005
 291 respectivamente). Já as concentrações de triacilglicerol (TAG) e colesterol total foram
 292 semelhantes entre os grupos. Na análise tecidual, o grupo H OC 5 apresentou menor
 293 concentração de lipídios totais no fígado, em relação ao grupo H. Também observou-se que o
 294 grupo H OC 2,5 apresentou um aumento significativo no conteúdo hepático de TAG em
 295 relação aos grupos C e H OC 5, mas o conteúdo de colesterol não apresentou alteração entre
 296 os grupos experimentais (Tabela 2).

297 Para avaliar o estresse oxidativo tecidual, foram realizadas análises no tecido
 298 hepático(Figura4 – A, B, C e D) e no TAE(Figura 5 – A, B, C e D). A avaliação da
 299 peroxidação lipídica foi realizada pela determinação das substâncias reativas ao ácido
 300 tiobarbitúrico (TBARS). Foi também determinada a dosagem da concentração de
 301 hidroperóxidos, produto de oxidação, além da concentração da superóxido dismutase (SOD) e
 302 atividade da catalase (CAT), enzimas antioxidantes. Nas análises realizadas, não foi
 303 encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos estudados, tanto no fígado quando
 304 no TAE.

305



306

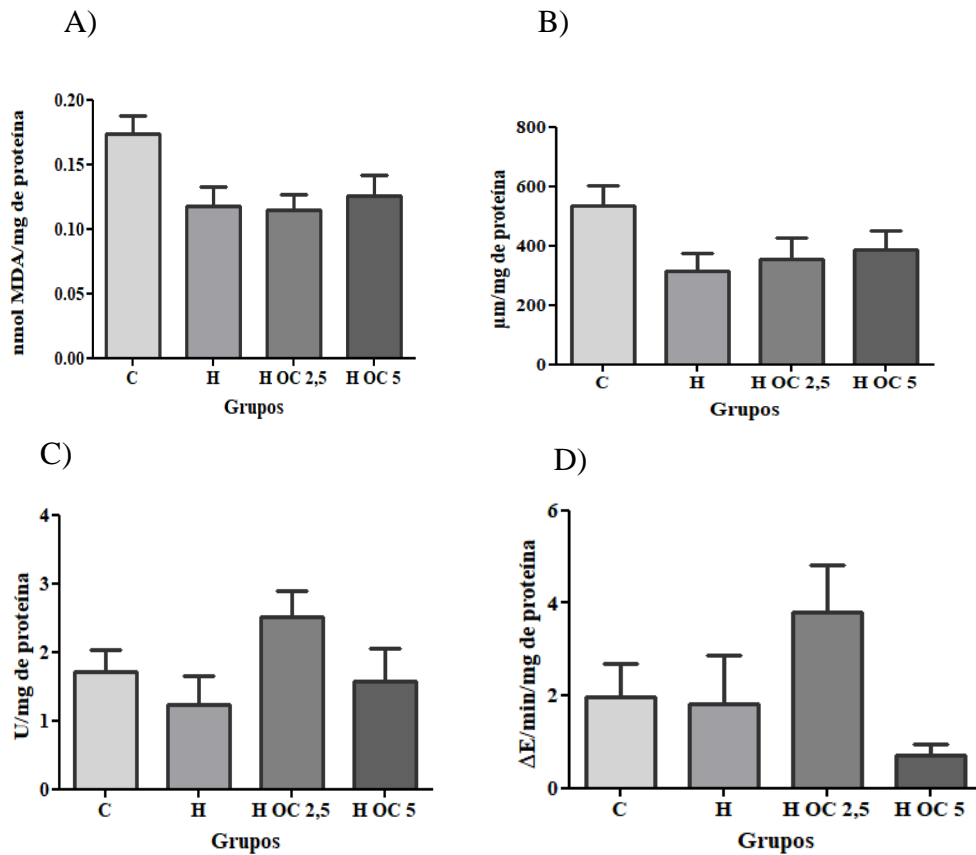
307

308

309

310 **Figura 4 – Estresse oxidativo hepático.**A)Substâncias reativas ao ácido
 311 tiobarbitúrico (TBARS).B) Concentração de hidroperóxidos. C)Concentração da Superóxido
 312 dismutase. D)Atividade da Catalase. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8),
 313 Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 2,5 g/kg PC/dia (H OC 2,5,

314 n=10), Hiperalimentado + suplementação materna com óleo de chia 5 g/kg PC/dia (H OC 5,
 315 n=8).
 316



317

318

319 **Figura 5 – Estresse oxidativo no TAE.**A)Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
 320 (TBARS). B) Concentração de hidroperóxidos. C)Concentração da Superóxido dismutase.
 321 D)Atividade da Catalase. Controle (C, n=9), Hiperalimentado (H, n=8), Hiperalimentado +
 322 suplementação materna com óleo de chia 2,5 g/kg PC/dia (H OC 2,5, n=10), Hiperalimentado
 323 + suplementação materna com óleo de chia 5 g/kg PC/dia (H OC 5, n=8).

324

325 4 DISCUSSÃO

326 Num contexto de programação metabólica, a proposta do estudo em questão foi
 327 investigar se o óleo de chia suplementado na mãe, desde o acasalamento até o final da
 328 lactação, seria capaz de atenuar as possíveis desordens metabólicas na prole adulta,
 329 consequentes da exposição à hiperalimentação ainda na fase pós-natal. Por se tratar de um
 330 tema inovador, foi avaliado o efeito dose-resposta (duas doses de suplementação: 2,5g/Kg e

331 5g/KgPC/dia) em marcadores metabólicos de importância, de forma a identificar a melhor
332 dosagem dentre as utilizadas para se obter desfechos satisfatórios no modelo em questão em
333 estudos posteriores.

334 No trabalho, o grupo H cujas mães não foram suplementadas com OC, não apresentou
335 alteração de peso em relação ao grupo C, o contrário do que era esperado para este modelo
336 experimental. Em modelos experimentais com redução do tamanho da ninhada, mudanças na
337 ingestão de leite durante o período de amamentação geram um estado de supernutrição, onde
338 alterações metabólicas podem ser notadas, a longo prazo. Como nos trabalhos [9, 31–34] onde
339 reajustaram ninhadas de ratos Wistar para compor o modelo de hiperalimentação, e
340 demonstraram que os animais desenvolveram aumento de peso corporal precocemente, sendo
341 notado já ao desmame e persistindo até a idade adulta. Anteriormente, em nosso grupo de
342 pesquisa, camundongos C57BL/6, foram submetidos à hiperalimentação pós-natal, e o
343 modelo em questão induziu aumento do peso corporal aos 21 e 120 dias de vida (dados ainda
344 não publicados) [35]. Cabe ressaltar que os animais H OC 2,5 demonstraram maior peso
345 corporal em relação aos animais C e H aos 70 e 120 dias de vida e o índice de Lee também foi
346 elevado, em relação ao C. Esse índice é considerado uma estratégia simples para mensurar
347 obesidade em experimentos sobre ganho de peso [36,37]. Diante desse resultado questiona-se
348 a possibilidade de que o OC suplementado na dose de 2,5 g/Kg PC/dia tenha impacto mais em
349 termos de contribuição calórica e menos sobre modulações metabólicas benéficas na prole das
350 mães suplementadas.

351 Sabe-se que o ALA encontrado no óleo da semente de chia é o precursor nutricional
352 do ácido docosahexaenóico (DHA) e do ácido eicosapentaenóico (EPA). O DHA está
353 relacionado com diversas funções no corpo humano, exercendo um papel fundamental no
354 desenvolvimento fisiológico e normal do indivíduo desde a fase embrionária até o primeiro
355 ano de vida. EPA e DHA apresentam funções na adiposidade, modulação do perfil de ácidos

356 graxos e metabolismo glicídico. A conversão de ALA em seus metabólitos e sua acreção no
357 leite materno é um processo altamente regulado e para que aconteça de forma adequada é
358 necessário que a quantidade de ALA ingerido pela mãe seja suficientemente alta devido à sua
359 baixa transformação metabólica em DHA (menos de 1%) [38,39].

360 Dados os fatos apresentados, a escolha da dosagem mais adequada para suplementação
361 do modelo em questão mostra-se extremamente importante, e pode ajudar a elucidar os
362 resultados encontrados pelos animais do grupo H OC 2,5. Como mencionado, o consumo
363 alimentar manteve-se semelhante entre os grupos em todo o período experimental. Apesar
364 disso, os animais H apresentaram menor peso do TAE, em relação aos animais C, um
365 resultado inesperado e até então não compreendido pelo nosso grupo de pesquisa.

366 Em modelos de hiperalimentação pós-natal, alterações na homeostase de glicose e
367 lipídica podem ser encontradas, com aumento da glicemia e tolerância à glicose reduzida, o
368 que corrobora nossos resultados de forma geral [40–42]. Sabe-se que os PUFAs n-3 são
369 essenciais para a nutrição e saúde geral, particularmente nas fases gestacional e pós-natal,
370 janelas críticas de desenvolvimento. Estudos têm apontado que a ingestão dietética materna
371 precoce de PUFA n-3 pode impactar positivamente na homeostase glicêmica e no perfil
372 lipídico na prole adulta [43,44]. A suplementação materna com PUFAs n-3 durante o
373 período gestacional e lactação induziu diminuição da glicose plasmática basal, da secreção
374 hepática de TAG e da lipemia pós-prandial na prole adulta alimentada com dieta rica em
375 gordura após o desmame, além do aumento da atividade das enzimas-chave do ciclo do ácido
376 tricarboxílico, citrato sintase, α -cetoglutarato desidrogenase e isocitrato desidrogenase [45]. Em
377 dados ainda não publicados, nosso grupo de pesquisa avaliou os efeitos da suplementação
378 materna com óleo de peixe (1g/Kg PC/dia) na modulação de marcadores metabólicos em
379 animais hiperalimentados em período pós-natal, a suplementação ocorreu durante os períodos
380 de acasalamento, gestação e lactação. A suplementação indireta preveniu a intolerância à

381 glicose, o aumento da glicemia em jejum, do colesterol total e LDL-c nos animais adultos,
382 além de elevar suas frações de HDL-c quando comparados aos animais do grupo H não
383 suplementado [46].

384 O teste de tolerância oral a glicose (TTOG) demonstra a capacidade do indivíduo em
385 manter a homeostase glicêmica após uma sobrecarga de glicose. Nesse estudo, observou-se
386 maior pico glicêmico nos animais H aos 30 (em relação ao C e H OC 5) e 60 minutos (em
387 relação ao H OC 2,5 e H OC 5) após ingestão de glicose. Ademais, a glicemia de jejum dos
388 animais H OC 2,5 foi maior que todos os outros grupos analisados. Corroborando com os
389 dados anteriormente apresentados, o grupo H OC 5 apresentou AUC do TTOG aos 120 dias
390 reduzida, em relação ao grupo H; sugerindo que, possivelmente, o OC suplementado na
391 dosagem mais alta (5g/Kg PC) possa ter modulado positivamente o metabolismo energético
392 desses animais, com os efeitos potenciais de seus compostos bioativos sobrepondo o aspecto
393 calórico geral. Estudos demonstram que podem existir elevações em marcadores bioquímicos
394 em animais supernutridos pós-natal em diferentes estágios da vida, como na homeostase da
395 glicose [9, 10, 31, 41, 47]. Em consonância com a glicemia de jejum elevada, o grupo H OC
396 2,5 apresentou aumento significativo no conteúdo hepático de TAG, comparado aos animais
397 C e H OC 5. Esses resultados compactuam com os achados de peso e índice de Lee desses
398 animais, indiciando um prejuízo na homeostase no grupo H OC 2,5. Em relação aos lipídios
399 hepáticos totais mais uma vez a suplementação materna com OC na dose de 5g/Kg PC gerou
400 menor conteúdo na prole adulta, em relação ao grupo H.

401 Fica evidente que na prole hiperalimentada, cujas mães foram suplementadas com óleo
402 de chia na dosagem de 5g/kg PC/dia, as alterações metabólicas foram atenuadas; o peso
403 corporal e as demais dosagens bioquímicas (teciduais e sistêmicas) mantiveram-se
404 semelhantes aos animais C durante toda fase experimental. Dada a diferença encontrada nos
405 resultados dos grupos que obtiveram suplementação materna com 2,5 e 5 g/Kg PC/dia,

406 questiona-se a possibilidade de que o possível potencial modulatório do OC possa apresentar
407 efeitos diversos, benéficos ou não, dependendo da dosagem utilizada, sendo necessária,
408 portanto cautela na escolha da dosagem.

409 Admite-se que o modelo explorado nessa investigação apresentou limitações, visto
410 que algumas alterações metabólicas esperadas não foram detectadas de forma significativa
411 nos animais expostos à hiperalimentação pós-natal, fato que limitou, em parte, uma conclusão
412 sobre o potencial modulatório do óleo sob estudo. Entretanto, os dados obtidos são novos e
413 poderão subsidiar mais estudos sobre a temática, posto que já são perceptíveis alterações
414 metabólicas no grupo H, que podem ser indício de desordens futuras na homeostase e
415 diferentes resultados entre os grupos suplementados maternalmente com dosagens distintas.
416 Ao nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho a investigar, sob a hipótese de
417 programação metabólica, os efeitos indiretos da suplementação com óleo de chia. Acredita-se
418 que essa limitação apontada justifica-se, em parte, pela linhagem utilizada.

419 A linhagem de roedores utilizada nesse estudo foi a de camundongos BALB/c, esses
420 animais possuem homogeneidade genética e comumente são utilizados em estudos
421 imunológicos e cardiovasculares e também na produção de anticorpos monoclonais a partir de
422 plasmócitos [48-50]. Estes animais também são utilizados em estudos sobre transtornos na
423 homeostase metabólica, no entanto, a grande maioria dos trabalhos na área de pesquisa
424 envolvendo programação metabólica tem utilizado ratos Wistar ou camundongos C57BL/6,
425 por aparentemente serem mais recomendados na investigação de distúrbios metabólicos.
426 Estudos relatam que animais da linhagem BALB/c parecem apresentar certa resistência às
427 alterações no metabolismo [50,51]. Portanto, o trabalho relata dados inéditos expondo os
428 resultados do comportamento da linhagem Balb/c frente a exposição a programação
429 metabólica por hiperalimentação pós-natal.

430 O aumento da adiposidade está intimamente relacionado ao aumento da geração de
431 EROs e ao estresse oxidativo, podendo ser uma condição precoce no desenvolvimento de
432 doenças crônicas que estão relacionadas a obesidade. Estudos com modelos de
433 hiperalimentação pós-natal têm demonstrado redução na atividade de enzimas antioxidantes,
434 como SOD, CAT, GPx e aumento de dano oxidativo no tecido hepático [4, 10, 32, 46].
435 Surpreendentemente, o modelo de hiperalimentação aqui explorado não exibiu alterações dos
436 marcadores de estresse oxidativo nos tecidos adiposo epididimal e hepático, fato que
437 impossibilitou analisar o potencial modulatório do óleo de chia nesse contexto.

438 Em suma, os achados apontam a dosagem de 5g/Kg PC, como a melhor opção para a
439 suplementação indireta com o óleo de chia, dentre as exploradas. No entanto, o grupo admite
440 ainda ser necessário o aperfeiçoamento do modelo de programação metabólica ora proposto e
441 entende que possivelmente a linhagem Balb/c possa não ser a melhor opção para esse tipo de
442 investigação. Mais pesquisas são necessárias para elucidar o potencial benefício da
443 suplementação materna com o óleo de chia e os dados inéditos dessa pesquisa poderão
444 subsidiar investigações mecanísticas futuras nas desordens metabólicas e inflamatórias. Os
445 resultados apresentados neste trabalho são a primeira evidência de que a suplementação
446 materna com óleo de chia pode apresentar potencial atenuante nas alterações metabólicas
447 decorrentes da hiperalimentação pós-natal, e que a dosagem escolhida é ponto chave para
448 resultados positivos, podendo haver diferença entre os efeitos encontrados, dependendo da
449 dose utilizada.

450

451 **AGRADECIMENTOS**

452 Os autores gostariam de agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento
453 Científico e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) e Agência Federal de Apoio e Avaliação
454 da Pós-Graduação (CAPES).

455 **CONFLITOS DE INTERESSE**

456 Nenhum.

457

458 **5 REFERÊNCIAS**

459 [1] Zhao X. Genetic hypothesis for the developmental origins of health and disease
460 theory. *J Bio-X Res* 2020;3:36–43. <https://doi.org/10.1097/JBR.0000000000000056>.

461 [2] Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and
462 the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*
463 2015;13:423–44. <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>.

464 [3] Kirchner H, Osler ME, Krook A, Zierath JR. Epigenetic flexibility in metabolic
465 regulation: disease cause and prevention? *Trends Cell Biol* 2013;23:203–9.
466 <https://doi.org/10.1016/J.TCB.2012.11.008>.

467 [4] Habbout A, Li N, Rochette L, Vergely C. Postnatal Overfeeding in Rodents by
468 Litter Size Reduction Induces Major Short- and Long-Term Pathophysiological
469 Consequences. *J Nutr* 2013;143:553–62. <https://doi.org/10.3945/JN.112.172825>.

470 [5] Junior MDF, Cavalcante KVN, Ferreira LA, Lopes PR, Pontes CNR, Bessa A
471 de SM de, et al. Postnatal early overfeeding induces cardiovascular dysfunction by oxidative
472 stress in adult male Wistar rats. *Life Sci* 2019;226:173–84.
473 <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.04.018>.

474 [6] Rodrigues AL, de Moura EG, Passos MCF, Trevenzoli IH, da Conceição EPS,
475 Bonono IT, et al. Postnatal early overfeeding induces hypothalamic higher SOCS3 expression
476 and lower STAT3 activity in adult rats. *J Nutr Biochem* 2011;22:109–17.
477 <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2009.11.013>.

478 [7] Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, et al. Long-term effect of early
479 postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids*
480 *Health Dis* 2015;14. <https://doi.org/10.1186/S12944-015-0094-2>.

481 [8] Enes-Marques S, Rojas VCT, Batista TH, Vitor-Vieira F, Novais CO, Vilela
482 FC, et al. Neonatal overnutrition programming impairs cholecystokinin effects in adultmale
483 rats. *J Nutr Biochem* 2020;86. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2020.108494>.

484 [9] Enes-Marques S, Giusti-Paiva A. Litter size reduction accentuates maternal
485 care and alters behavioral and physiological phenotypes in rat adult offspring. *J Physiol Sci*
486 2018;68:789–98. <https://doi.org/10.1007/S12576-018-0594-8/FIGURES/5>.

- 487 [10] Habbout A, Delemasure S, Goirand F, Guillard JC, Chabod F, Sediki M, et al.
488 Postnatal overfeeding in rats leads to moderate overweight and to cardiometabolic and
489 oxidative alterations in adulthood. *Biochimie* 2012;94:117–24.
490 <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2011.09.023>.
- 491 [11] Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P,
492 Pérez-Chávez A, Martínez JA, et al. Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:
493 Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients* 2019;11.
494 <https://doi.org/10.3390/NU11040872>.
- 495 [12] Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, Gallardo JM, Ramos-Romero S, Torres
496 JL, et al. A lipidomic study on the regulation of inflammation and oxidative stress targeted by
497 marine ω -3 PUFA and polyphenols in high-fat high-sucrose diets. *J Nutr Biochem*
498 2017;43:53–67. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2017.02.007>.
- 499 [13] An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. Omega-3 fatty acid supplementation
500 attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney.
501 *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297. <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00217.2009>.
- 502 [14] Fazelian S, Moradi F, Agah S, Hoseini A, Heydari H, Morvaridzadeh M, et al.
503 Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress
504 parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.
505 *BMC Nephrol* 2021;22. <https://doi.org/10.1186/S12882-021-02351-9>.
- 506 [15] Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal W Van. Omega-3 Fatty Acid Supplementation
507 During Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:162.
- 508 [16] Wadhvani N, Patil V, Joshi S. Maternal long chain polyunsaturated fatty acid
509 status and pregnancy complications. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;136:143–
510 52. <https://doi.org/10.1016/J.PLEFA.2017.08.002>.
- 511 [17] Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in
512 gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *J Matern*
513 *Fetal Neonatal Med* 2021;34:124–36. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1593361>.
- 514 [18] Parker J, Schellenberger AN, Roe AL, Oketch-Rabah H, Calderón AI.
515 Therapeutic Perspectives on Chia Seed and Its Oil: A Review. *Planta Med* 2018;84:606–12.
516 <https://doi.org/10.1055/A-0586-4711>.
- 517 [19] Marineli R da S, Lenquiste SA, Moraes ÉA, Maróstica MR. Antioxidant
518 potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. *Food*
519 *Res Int* 2015;76:666–74. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.039>.

- 520 [20] Marineli R da S, Moura CS, Moraes ÉA, Lenquiste SA, Lollo PCB, Morato
521 PN, et al. Chia (*Salvia hispanica* L.) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves
522 glucose tolerance in diet-induced obese rats. *Nutrition* 2015;31:740–8.
523 <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.009>.
- 524 [21] de Paula Dias Moreira L, Enes BN, de São José VPB, Toledo RCL, Ladeira
525 LCM, Cardoso RR, et al. Chia (*Salvia hispanica* L.) Flour and Oil Ameliorate Metabolic
526 Disorders in the Liver of Rats Fed a High-Fat and High Fructose Diet. *Foods* (Basel,
527 Switzerland) 2022;11:285. <https://doi.org/10.3390/FOODS11030285>.
- 528 [22] Ahmed AZ, Mumbrekar KD, Satyam SM, Shetty P, D'Souza MR, Singh VK.
529 Chia Seed Oil Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Female Wistar Rats: An
530 Electrocardiographic, Biochemical and Histopathological Approach. *Cardiovasc Toxicol*
531 2021;21:533–42. <https://doi.org/10.1007/S12012-021-09644-3>.
- 532 [23] Cavalli J, Freitas MA, Gonçalves ECD, Fadanni GP, Santos AA, Raposo NRB,
533 et al. Chia oil prevents chemical and immune-mediated inflammatory responses in mice:
534 Evidence for the underlying mechanisms. *Food Res Int* 2021;149.
535 <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2021.110703>.
- 536 [24] Folch J, Lees M, Sloane GH. A SIMPLE METHOD FOR THE ISOLATION
537 AND PURIFICATION OF TOTAL LIPIDES FROM ANIMAL TISSUES* Downloaded
538 from. n.d.
- 539 [25] Bradford M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram
540 Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Anal Biochem*
541 1976;72:248–54. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>.
- 542 [26] Wallin B, Rosengren B, Shertzer HG, Camejo G. Lipoprotein oxidation and
543 measurement of thiobarbituric acid reacting substances formation in a single microtiter plate:
544 Its use for evaluation of antioxidants. *Anal Biochem* 1993;208:10–5.
545 <https://doi.org/10.1006/abio.1993.1002>.
- 546 [27] Banerjee D, Madhusoodanan UK, Sharanabasappa M, Ghosh S, Jacob J.
547 Measurement of plasma hydroperoxide concentration by FOX-1 assay in conjunction with
548 triphenylphosphine. *Clin Chim Acta* 2003;337:147–52.
549 <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.004>.
- 550 [28] Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma
551 hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylene orange assay in conjunction
552 with triphenylphosphine. *Anal Biochem* 1994;220:403–9.
553 <https://doi.org/10.1006/abio.1994.1357>.

- 554 [29] Nelson DP, Kiesow LA. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by
555 catalase at 25° C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). *Anal*
556 *Biochem* 1972;49:474–8. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90451-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90451-4).
- 557 [30] Dieterich S, Bieligk U, Beulich K, Hasenfuss G, Prestle J. Gene expression of
558 antioxidative enzymes in the human heart: Increased expression of catalase in the end-stage
559 failing heart. *Circulation* 2000;101:33–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.33>.
- 560 [31] Argente-Arizón P, Ros P, Díaz F, Fuente-Martin E, Castro-González D,
561 Sánchez-Garrido MÁ, et al. Age and sex dependent effects of early overnutrition on metabolic
562 parameters and the role of neonatal androgens. *Biol Sex Differ* 2016;7.
563 <https://doi.org/10.1186/S13293-016-0079-5>.
- 564 [32] Argente-Arizón P, Castro-González D, Díaz F, Fernández-Gómez MJ,
565 Sánchez-Garrido MA, Tena-Sempere M, et al. Neonatal Overnutrition Increases Testicular
566 Size and Expression of Luteinizing Hormone β -Subunit in Peripubertal Male Rats. *Front*
567 *Endocrinol (Lausanne)* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00168>.
- 568 [33] Conceição EPS, Franco JG, Oliveira E, Resende AC, Amaral TAS, Peixoto-
569 Silva N, et al. Oxidative stress programming in a rat model of postnatal early overnutrition —
570 role of insulin resistance. *J Nutr Biochem* 2013;24:81–7.
571 <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2012.02.010>.
- 572 [34] Rodrigues AL, De Moura EG, Fonseca Passos MC, Potente Dutra SC, Lisboa
573 PC. Postnatal early overnutrition changes the leptin signalling pathway in the hypothalamic-
574 pituitary-thyroid axis of young and adult rats. *J Physiol* 2009;587:2647–61.
575 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169045>.
- 576 [35] Brenda Loise Monteiro, Isabela Queiroz Perígolo Lopes, Lilian Gonçalves
577 Teixeira, Adaliene Versiani Matos Ferreira, Andrezza Fernanda Santiago, Ana Paula
578 Peconick, Isabela Coelho de Castro, Laura Cristina Jardim Pôrto. Postnatal overnutrition and
579 undernutrition: a parallel about immunometabolic dysfunctions in adulthood. Artigo ainda
580 não publicado
- 581 [36] Bernardis LL, Patterson BD. CORRELATION BETWEEN “LEE INDEX”
582 AND CARCASS FAT CONTENT IN WEANLING AND ADULT FEMALE RATS WITH
583 HYPOTHALAMIC LESIONS. *J Endocrinol* 1968;40:527–8.
584 <https://doi.org/10.1677/JOE.0.0400527>.
- 585 [37] Bressan A, Afonso P, Nassif N, Paredes CA, Ribas M, Ariede BL, et al.
586 Indução de obesidade com sacarose em ratos. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*
587 2013;26:17–21. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000600005>.

- 588 [38] Poudyal H, Panchal SK, Ward LC, Brown L. Effects of ALA, EPA and DHA
589 in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr Biochem*
590 2013;24:1041–52. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.07.014>.
- 591 [39] Valenzuela R, Bascuñán KA, Chamorro R, Barrera C, Sandoval J, Puigredon
592 C, et al. Modification of Docosahexaenoic Acid Composition of Milk from Nursing Women
593 Who Received Alpha Linolenic Acid from Chia Oil during Gestation and Nursing. *Nutrients*
594 2015;7:6405–24. <https://doi.org/10.3390/NU7085289>.
- 595 [40] Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M.
596 Postnatal Diet-Induced Obesity in Rats Upregulates Systemic and Adipose Tissue
597 Glucocorticoid Metabolism During Development and in Adulthood. *Diabetes* 2005;54:197–
598 203. <https://doi.org/10.2337/DIABETES.54.1.197>.
- 599 [41] Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Leneuve P, Xu J, Brunei N,
600 Chatziantoniou C, et al. Early Postnatal Nutrition Determines Somatotropic Function in Mice.
601 *Endocrinology* 2009;150:314–23. <https://doi.org/10.1210/EN.2008-0981>.
- 602 [42] Plagemann A, Harder T, Rake A, Voits M, Fink H, Rohde W, et al. Perinatal
603 elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galanergic
604 neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res*
605 1999;836:146–55. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01662-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01662-5).
- 606 [43] Heras-molina A, Pesántez-pacheco JL, Garcia-contreras C, Vázquez-gómez M,
607 López A, Benítez R, et al. Maternal supplementation with polyphenols and omega-3 fatty
608 acids during pregnancy: Prenatal effects on growth and metabolism. *Animals* 2021;11.
609 <https://doi.org/10.3390/ANI11061699/S1>.
- 610 [44] Korotkova M, Gabrielsson B, Hanson LÅ, Strandvik B. Maternal dietary intake
611 of essential fatty acids affects adipose tissue growth and leptin mRNA expression in suckling
612 rat pups. *Pediatr Res* 2002;52:78–84. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00015>.
- 613 [45] Kasbi-Chadli F, Ferchaud-Roucher V, Krempf M, Ouguerram K. Direct and
614 maternal n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation improved triglyceridemia
615 and glycemia through the regulation of hepatic and muscle sphingolipid synthesis in offspring
616 hamsters fed a high-fat diet. *Eur J Nutr* 2016;55:589–99. <https://doi.org/10.1007/S00394-015-0879-0/FIGURES/2>.
- 618 [46] Isabela Queiroz Perígolo Lopes, Brenda Loise Monteiro, Adaliene Versiani
619 Matos Ferreira, Lílian Gonçalves Teixeira, Ana Paula Peconick, Andrezza Fernanda Santiago,
620 Rodrigo Ferreira de Moura, Isabela Coelho de Castro, Laura Cristina Jardim Porto. Maternal

621 fish oil supplementation improves metabolic disorders and reduces oxidative stress markers in
622 mice overfed during postnatal period. Artigo ainda não publicado.

623 [47] Colldén G, Caron E, Bouret SG. Neonatal leptin antagonism improves
624 metabolic programming of postnatally overnourished mice. *Int J Obes (Lond)* 2022.
625 <https://doi.org/10.1038/S41366-022-01093-4>.

626 [48] Saha P, Xiao X, Li Y, Golonka RM, Abokor AA, Yeoh BS, et al. Distinct iron
627 homeostasis in C57BL/6 and Balb/c mouse strains. *Physiol Rep* 2020;8.
628 <https://doi.org/10.14814/PHY2.14441>.

629 [49] Silva-Santana G, Bax JC, Fernandes DCS, Bacellar DTL, Hooper C, Dias
630 AASO, et al. Clinical hematological and biochemical parameters in Swiss, BALB/c, C57BL/6
631 and B6D2F1 *Mus musculus*. *Anim Model Exp Med* 2020;3:304–15.
632 <https://doi.org/10.1002/AME2.12139>.

633 [50] Yeritsyan N, Lehmann K, Puk O, Graw J, Löwel S. Visual capabilities and
634 cortical maps in BALB/c mice. *Eur J Neurosci* 2012;36:2801–11.
635 <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2012.08195.X>.

636 [51] Boi SK, Buchta CM, Pearson NA, Francis MB, Meyerholz DK, Grobe JL, et
637 al. Obesity alters immune and metabolic profiles: new insight from obese-resistant mice on
638 high fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:2140. <https://doi.org/10.1002/OBY.21620>.

639 [52] Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D.
640 Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and
641 metabolic dysfunction. *Sci Reports* 2017 71 2017;7:1–18. [https://doi.org/10.1038/s41598-](https://doi.org/10.1038/s41598-017-00484-2)
642 [017-00484-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-00484-2).