



ANA CLARA BORGES SILVA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM
ÓLEO DE PEIXE SOBRE A SECREÇÃO DE
ADIPOCINAS EM CAMUNDONGOS
HIPERALIMENTADOS NO PERÍODO PÓS- NATAL**

LAVRAS – MG

2021

ANA CLARA BORGES SILVA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM ÓLEO DE
PEIXE SOBRE A SECREÇÃO DE ADIPOCINAS EM
CAMUNDONGOS HIPERALIMENTADOS NO PERÍODO PÓS-
NATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Lavras, como parte das exigências do
Curso de Nutrição, para obtenção do
título de Bacharel.

Prof^a. Dra. Laura Cristina Jardim Pôrto Pimenta

Orientadora

M.^a Brenda Loise Monteiro

Coorientadora

LAVRAS – MG

2021

ANA CLARA BORGES SILVA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO MATERNA COM ÓLEO DE PEIXE
SOBRE A SECREÇÃO DE ADIPOCINAS EM CAMUNDONGOS
HIPERALIMENTADOS NO PERÍODO PÓS-NATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Lavras, como parte das exigências do
Curso de Nutrição, para obtenção do
título de Bacharel.

APROVADO em _____ de _____ de 2021.

Orientadora: Prof^a. Dra. Laura Cristina Jardim Pôrto Pimenta

Coorientadora: M.^a Brenda Loise Monteiro

LAVRAS-MG

2021

O artigo foi escrito de acordo com as normas da Revista de Nutrição da Puccamp (e-ISSN 1678-9865).

RESUMO

Durante a gestação e lactação, alterações nutricionais podem predispor ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos e inflamatórios na vida adulta. Os ácidos graxos ômega-3 podem atenuar essas alterações devido sua propriedade anti-inflamatória. O objetivo do trabalho foi avaliar a influência da suplementação materna com óleo de peixe nas concentrações séricas de adipocinas da prole hiperalimentada. Fêmeas C57Bl6 foram suplementadas com óleo de peixe ou água (1g/kg/dia via gavagem) desde o período de acasalamento até o desmame. Cada cápsula do óleo de peixe utilizado pesava 0,828g, com uma proporção de 0,120g de EPA e 0,300g de DHA. Após o nascimento, as ninhadas foram realocadas para o período de lactação, formando-se os grupos Controle (C) e Controle + óleo de peixe (COP) ambos com 8-10 filhotes; Hiperalimentado (H) e Hiperalimentado + óleo de peixe (HOP), com 3-4 filhotes. Após o desmame, apenas os filhotes machos foram acompanhados até o final do período experimental. Os animais tiveram livre acesso a água e ração comercial padrão durante todo o experimento. O peso corporal e o consumo alimentar foram aferidos semanalmente até os 120 dias de vida quando ocorreu a eutanásia. Coletou-se o tecido adiposo e o sangue. A dosagem das adipocinas foi realizada pela técnica ELISA e as análises estatísticas no GraphPad Prism®. Não houve variação do consumo alimentar ao longo do período experimental. Aos 21 dias, o peso corporal do grupo H foi maior em relação ao grupo C, enquanto o peso corporal do grupo HOP foi menor que o H; aos 120 dias o peso do grupo H permaneceu maior em relação ao C. O peso do tecido adiposo epididimal foi maior no grupo H em relação ao grupo C. As concentrações séricas de resistina e leptina foram maiores no grupo H em relação ao C, enquanto o grupo HOP apresentou concentrações menores dessas adipocinas em relação ao H. A concentração de quemerina também foi menor no grupo HOP em comparação com o H. Não houve diferença significativa na concentração de adiponectina. Os resultados sugerem que a suplementação materna com óleo de peixe pode modular a concentração sérica de adipocinas na prole hiperalimentada.

Palavras-chave: Programação metabólica, obesidade, ômega-3.

INTRODUÇÃO

A programação fetal foi definida inicialmente no ano de 1998 por Barker e Hales, sendo conceituada posteriormente como a teoria das origens do desenvolvimento da saúde e da doença (DOHaD) (1). Essa teoria estabelece que um ambiente intra-uterino desfavorável (com alteração do metabolismo, exposição a poluentes, infecções, desequilíbrio nutricional materno) pode interferir na programação metabólica, incitando o surgimento de doenças metabólicas na prole adulta (2). A programação metabólica está relacionada a um mecanismo epigenético que influencia a expressão ou inibição de determinados genes sem alterar a sequência de nucleotídeos do DNA, provocando alterações permanentes em vias de sinalização que podem resultar no surgimento futuro de doenças metabólicas (3).

O aporte nutricional ao qual a mãe está exposta nos períodos da gestação e lactação pode influenciar o risco de a prole desenvolver doenças metabólicas (4). Uma relação adversa entre nutrição perinatal, epigenética nutricional e programação metabólica, pode resultar em uma série de riscos futuros para a saúde, dentre eles a obesidade, que está relacionada a fatores genéticos hereditários e não hereditários, sendo os últimos, influenciados pelo ambiente, como propõe a hipótese de Barker (5).

O tecido adiposo é composto por células do sistema imune, matriz extracelular, tecidos vasculares e neurais, pré-adipócitos e adipócitos (6). Ele é responsável pelo armazenamento do excesso de energia do corpo na forma de triacilglicerol, e também atua como um órgão endócrino, pois secreta diversos peptídeos bioativos chamados de adipocinas, que estão relacionados com a homeostase metabólica. Porém, o excesso de gordura corporal, principalmente na região visceral, causa um aumento da secreção de adipocinas com ação pró-inflamatória e reduz a concentração plasmática daquelas com ação anti-inflamatória, diminuindo a expressão gênica de moléculas de adesão em células endoteliais (7).

Esse processo associado a um conjunto de outros fatores como, a síntese de quimiocinas e citocinas, hipertrofia dos adipócitos, hipóxia e aumento da

infiltração de macrófagos no tecido adiposo, favorece o desenvolvimento da inflamação crônica de baixo grau (8).

O ácido graxo alfa-linolênico (18:3 n-3) é essencial na dieta humana, sendo precursor dos ácidos eicosapentaenóico - EPA (20:5 n-3) e docosahexaenóico - DHA (22:6 n-3). Estudos realizados com animais e humanos sugerem que esses ácidos graxos desempenham importante papel na regulação metabólica, e que também são capazes de melhorar a composição corporal (9); (10); (11).

O aumento de ω -3 na corrente sanguínea e conseqüentemente nos fosfolípidios das membranas das células com atividade inflamatória, pode alterar as funções dessas células, aumentando a fluidez das membranas e regulando a expressão e atividade dos receptores de membrana no mecanismo de sinalização intracelular ou extracelular. Além disso, o ω -3 pode alterar a produção de mediadores lipídicos, promover vasodilatação, inibir a agregação plaquetária e atenuar a síntese de moléculas pró-inflamatórias, como a leptina, resistina, quemerina (12). Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da suplementação materna com óleo de peixe nas concentrações séricas de adipocinas da prole hiperalimentada.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Ensaio biológico

O ensaio foi conduzido no Laboratório de Nutrição Experimental (LNE) do Departamento de Nutrição (DNU) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), por um período de 180 dias, no qual foram utilizados camundongos da linhagem C57Bl6. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Federal de Lavras (CEUA/ UFLA), Lavras, MG (002/2018).

2.2 Delineamento experimental

Foram utilizados quarenta camundongos da linhagem C57Bl6, sendo dez machos e trinta fêmeas com idade entre 45-55 dias e peso médio de 20g, obtidos do Biotério Central da UFLA. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro (12/12 horas), em ambiente com temperatura controlada de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, sendo alimentados com ração comercial padrão Presence® e água *ad libitum*.

Os animais foram previamente subdivididos em grupos (tratamento com óleo de peixe e controle) para que as mães recebessem suplementação via oral. As fêmeas permaneceram em grupo de três animais por caixa durante quinze dias para adaptação. Após este período, foi adicionado um macho em cada caixa contendo três fêmeas por um período de dez dias para acasalamento. Terminado o período de acasalamento os machos foram removidos e as fêmeas permaneceram juntas até o nascimento dos filhotes.

O óleo de peixe utilizado contendo 0,828 g/cápsula, com uma proporção de 0,120 g de EPA e 0,300 g DHA foi obtido de uma preparação de lipídeos marinhos, ricos em ácidos graxos n-3, doado pela Fundação Herbarium (Curitiba, PR, Brasil). A suplementação foi feita por técnica de gavagem, com óleo de peixe (OP) ou água, na dose de 1g/kg de peso corporal, desde o acasalamento até o desmame dos filhotes (21° dia pós-nascimento).

No segundo dia após o nascimento dos filhotes, as ninhadas foram realocadas para a formação dos grupos experimentais, sendo os grupos Controle (C) e

Controle + Óleo de Peixe (COP), ambos com 8-10 filhotes por ninhada, e os de Hiperalimentação Pós-natal (H) e Hiperalimentação Pós-natal + Óleo de Peixe (HOP), ambos com 3-4 filhotes. A hiperalimentação foi induzida pela redução das ninhadas nos grupos H e HOP, por proporcionar a diminuição da competição alimentar.

O consumo alimentar e o peso corporal dos animais foram aferidos semanalmente ao longo do período experimental.

2.3 Eutanásia

Aos 120 dias de vida e após jejum de 12 horas, os animais foram eutanasiados com injeção intraperitoneal de uma mistura de Ketamina (80 mg/kg) e Xilazina (10 mg/kg). Logo, foi realizada a abertura torácica e a eutanásia se deu por exsanguinação. Foram coletados tecido adiposo epididimal e o sangue; sendo o último centrifugado para obtenção do soro, e posteriormente armazenado em -20°C. O tecido adiposo epididimal foi pesado imediatamente após a eutanásia em balança analítica e os valores corrigidos pelo peso corporal.

2.4 Dosagem de adipocinas

A dosagem das concentrações séricas de adiponectina, resistina, leptina e quemerina foram determinadas pela técnica ELISA, utilizando “kit” comercial específico de acordo com as instruções do fabricante (Millipore, Billerica, MA, EUA, LincoResearchInc, St. Louis, MO – EUA, Life Technology, Grand Island, NY, EUA, respectivamente).

2.5 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Para análise dos dados e testes de comparação de grupos independentes foi utilizado o *software* GraphPad Prism®, versão 6.0. Os dados foram submetidos inicialmente ao teste de Grubbs para detecção de outliers. Para avaliação da distribuição normal das variáveis, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk. O teste de ANOVA OneWay seguido do teste Bonferroni foi utilizado para comparação entre os grupos. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

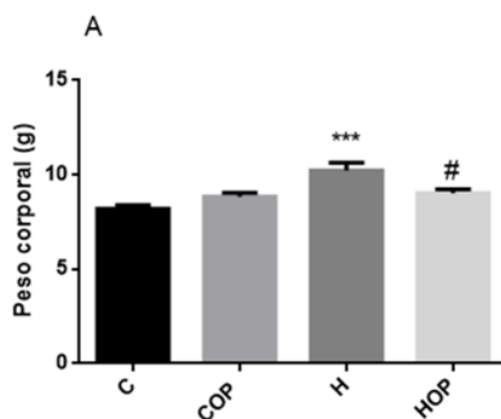
A Tabela 1 mostra que não houve variação em relação ao consumo alimentar dos grupos ao longo do período experimental. O peso corporal aos 21 dias de vida foi maior no grupo H em relação aos grupos C e HOP (Fig. 1A). Já aos 120 dias de vida, o peso corporal do grupo H se manteve maior em relação ao grupo C e sem diferença significativa para o grupo HOP (Fig. 1B). O peso do tecido adiposo epididimal foi maior no grupo H apenas em relação ao grupo C (Fig. 2).

TABELA 1. Consumo alimentar (g) dos filhotes após o desmame durante 13 semanas, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.

Tempo (semanas)	C	COP	H	HOP
Consumo alimentar entre 1-3 semanas	17.35±2.645	14.63±2.342	19.40±1.720	20.64±1.360
Consumo alimentar entre 4-6 semanas	24.58±1.315	22.62±1.287	25.08±1.747	26.46±1.189
Consumo alimentar entre 7-9 semanas	24.29±0.829	26.16±1.439	25.08±0.992	26.77±0.271
Consumo alimentar entre 10-13 semanas	23.66±0.364	25.65±0.257	24.77±1.073	25.18±0.522

Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (HOP, n=14). Dados expressos com média ± erro padrão da média (p < 0,05).

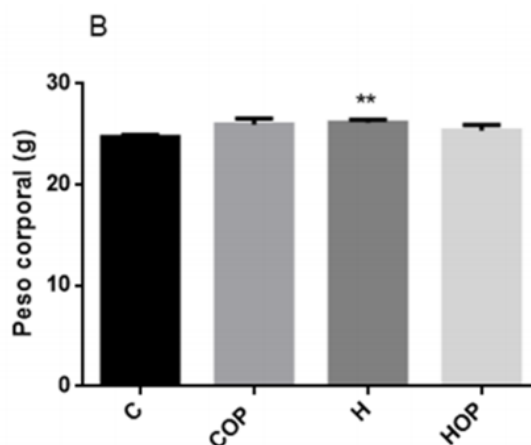
Figura 1A: Peso corporal (g) dos filhos aos 21 dias de vida (desmame), de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (HOP, n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

***H vs C ($p < 0,001$); #HOP vs H ($p < 0,05$).

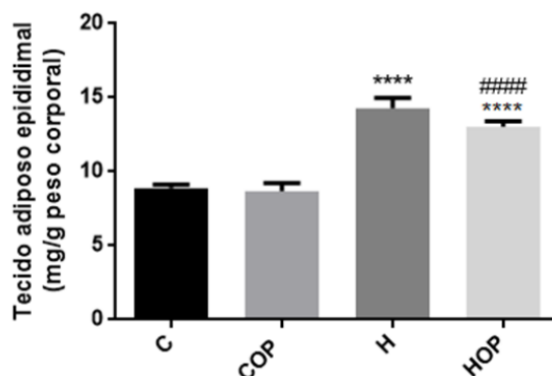
Figura 1B: Peso corporal (g) dos filhos aos 120 dias de vida, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (HOP, n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

**H vs C ($p < 0,01$).

Figura 2: Peso do tecido adiposo epididimal dos filhotes, corrigido pelo peso corporal, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.

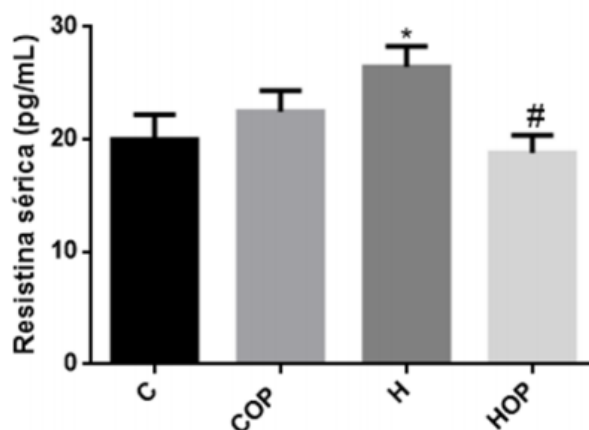


Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (HOP, n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

****H vs C ($p < 0,0001$); #####HOP vs COP ($p < 0,0001$); ****HOP vs C ($p < 0,0001$).

As concentrações séricas de resistina e leptina foram maiores no grupo H em relação ao C, enquanto o grupo HOP apresentou concentrações menores dessas adipocinais em relação ao H (Fig. 3A e 3B). A concentração de quemerina também foi menor no grupo HOP em comparação com o H (Fig. 3C). Por fim, não houve diferença significativa na concentração sérica de adiponectina entre os grupos experimentais (Fig. 3D).

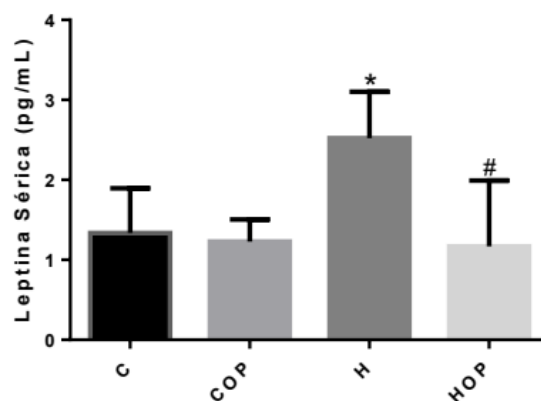
Figura 3A: Concentração sérica de resistina (pg/mL) dos filhotes, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

*H vs C (0,05); #HOP vs H ($p < 0,05$).

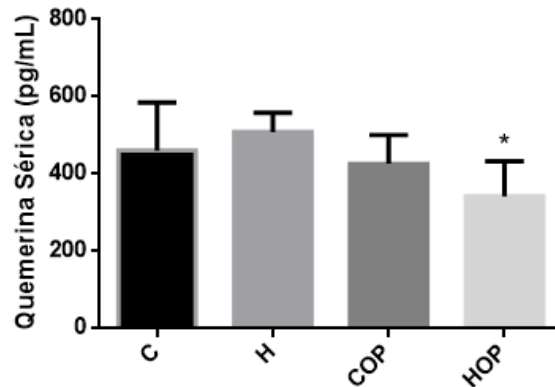
Figura 3B: Concentração sérica de leptina (pg/mL) dos filhotes, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

*H vs C ($p < 0,05$); #HOP vs H ($p < 0,05$).

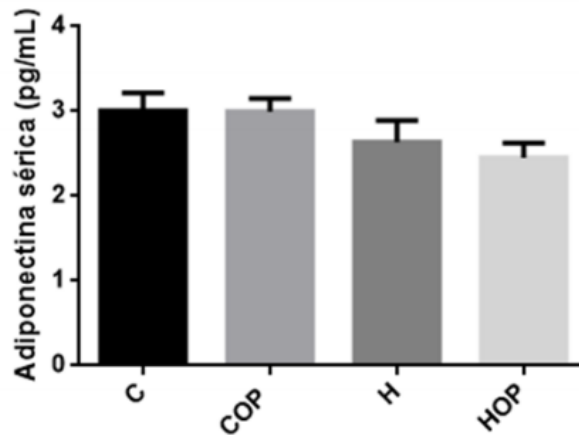
Figura 3C: Concentração sérica de quemerina (pg/mL) dos filhotes, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

*HOP vs H ($p < 0,05$).

Figura 3D: Concentração sérica de adiponectina (pg/mL) dos filhotes, de acordo com os diferentes tratamentos das mães.



Grupo Controle (C, n = 8), grupo Controle + óleo de peixe (COP, n = 11), grupo Hiperalimentado (H, n = 8) e grupo Hiperalimentado + óleo de peixe (n=14). Dados expressos com média \pm erro padrão da média ($p < 0,05$).

*HOP vs H ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A suplementação com ácidos graxos da série ω -3 tem se mostrado efetiva na prevenção e tratamento adjuvante da obesidade e síndrome metabólica (13). Estudos realizados com animais e humanos mostram que o EPA e o DHA podem melhorar a composição corporal através de mecanismos não muito bem elucidados, mas que sugerem que esses ácidos graxos são capazes de reduzir o apetite, estimular a apoptose dos adipócitos e induzir alterações na expressão de genes envolvidos na regulação do metabolismo lipídico em vários tecidos (9); (10); (14). Além desse controle da adiposidade corporal, eles também são capazes de atenuar distúrbios inflamatórios crônicos (15).

Atualmente, estudos com foco na suplementação materna com óleo de peixe têm ganhado ênfase, pois trazem indícios de que ele pode modular marcadores metabólicos na prole nos períodos de gestação e lactação, reduzindo os riscos associados à síndrome metabólica na vida adulta (16).

O estado nutricional e a saúde materna na gestação e lactação podem regular o balanço energético da prole (17), como mostrou um estudo realizado por Guo F et al. (1995), no qual observaram que roedores filhotes expostos a uma dieta hipercalórica nesses períodos críticos de desenvolvimento, tiveram aumento de adiposidade e peso corporal no desmame (18). Esse excesso de adiposidade corporal estabelece um quadro de inflamação de baixo grau e interfere na ação endócrina do tecido adiposo, alterando a concentração de adipocinas que atuam em várias vias do metabolismo, como na homeostase de glicose e no balanço energético (7).

Portanto, o presente estudo buscou avaliar se a suplementação materna com ω -3 poderia interferir na concentração sérica de adipocinas da prole hiperalimentada, exercendo fator protetor para algumas situações de risco metabólico.

Em roedores adultos a suplementação com óleo de peixe expressa um efeito antiadipogênico, reduzindo o acúmulo de gordura corporal (19). Ainda não se sabe ao certo como o ω -3 atua estimulando a perda de peso, porém, sugere-se que o EPA e o DHA promovem redução do apetite (11), estimulam a apoptose

de adipócitos (10), e ainda, que são capazes de alterar a expressão de genes envolvidos na regulação do metabolismo lipídico em outros tecidos (14). Entretanto, esse efeito é conflitante em estudos que suplementam a dieta materna e buscam avaliar os parâmetros nos filhotes.

No presente estudo, aos 21 dias de vida o grupo H apresentou maior peso corporal em relação ao grupo HOP, já aos 120 dias não houve diferença significativa no peso corporal e do tecido adiposo entre esses grupos. Muhlhausler BS, et al., (2011) em uma revisão sistemática de estudos animais sobre o efeito da suplementação materna com ω -3 durante a gravidez e/ou lactação na massa corporal gorda da prole, encontraram apenas quatro estudos que atenderam os critérios de inclusão; três destes relataram uma menor massa gorda na prole de mães suplementadas durante o período perinatal (20); em contrapartida em outro estudo de suplementação materna com ω -3 na dose de ~15mg/kg/dia durante a gestação e lactação, a prole teve um aumento de acúmulo de gordura, principalmente em depósitos subcutâneos (21).

O excesso de adiposidade também interfere na secreção de biomarcadores inflamatórios. Os adipócitos são os responsáveis por secretar adipocinas que participam de processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos (22), uma delas é a resistina, que recebe este nome porque está envolvida com a resistência à insulina. Seus níveis circulantes aumentados dependem de fatores genéticos e também estão relacionados com dietas hipercalóricas, portanto, ela está associada com a obesidade e o diabetes (23). Em modelos animais obesos, a concentração de resistina é maior, e ela atua prejudicando as vias de sinalização da insulina no tecido adiposo e muscular, estimulando a produção hepática de glicose, e nos humanos também está envolvida em processos inflamatórios e imunológicos (24). No presente estudo, a concentração de resistina foi menor nos grupos C e HOP e maior no grupo H, indicando possível efeito positivo do óleo de peixe. Apesar de se ter poucos estudos que avaliam o efeito da suplementação com ω -3 sobre a síntese e secreção dessa adipocina, o que é mais observado é que o EPA atua reduzindo a expressão do seu mRNA (25).

Outra adipocina avaliada neste estudo foi a adiponectina que, ao contrário da resistina, possui efeito anti-inflamatório, antiaterogênico e aumenta a sensibilidade à insulina, por exercer funções imunometabólicas benéficas como o aumento da produção de óxido nítrico, redução da expressão do fator de necrose tumoral (TNF- α), diminuição da quimiotaxia e da transformação de macrófagos, bloqueio da adesão de monócitos, estímulo da angiogênese e inibição da atividade da resistina (26). Portanto, é uma importante adipocina anti-inflamatória e considerada um biomarcador do desenvolvimento de distúrbios cardiometabólicos (27), no entanto, a obesidade e a resistência à insulina prejudicam sua síntese.

O ω -3 pode aumentar as concentrações séricas de adiponectina (28), entretanto, no presente estudo não foi encontrada diferença significativa na concentração dessa adipocina entre os grupos. Em outro estudo realizado com homens e mulheres saudáveis com excesso de peso, o consumo de ω -3 também não alterou os níveis séricos de adiponectina (30). Por outro lado, Cebrián SL et al. (2006) em um estudo realizado com ratos, notaram que o EPA diminuiu significativamente a expressão gênica da adiponectina e reduziu os níveis de mRNA do PPAR γ , sugerindo que a inibição da adiponectina pelo EPA provavelmente seja secundária à regulação negativa desse fator de transcrição adipogênico (29).

A leptina é considerada um hormônio responsável por estimular a saciedade e o gasto energético do organismo. Ela atua por meio de vias neuronais hipotalâmicas e é, portanto, fundamental para o controle do peso corporal (31). Apesar disso, os níveis de leptina encontrados em indivíduos obesos podem ser até cinco vezes maiores do que em eutróficos, isso ocorre devido uma alteração no receptor de leptina e/ou pelo comprometimento do seu transporte pela barreira hematoencefálica, o que caracteriza o fenômeno de resistência à leptina (32).

O quadro de inflamação gerado pela obesidade, também pode induzir um processo inflamatório no hipotálamo e assim prejudicar as vias de sinalização dessa adipocina (33). Sugere-se que a suplementação com ω -3 é capaz de atenuar a inflamação no hipotálamo e dessa forma aumentar a sensibilidade

dos receptores, reestabelecendo as vias de sinalização e normalizando as concentrações de leptina (34). Esse efeito pôde ser observado nos resultados do presente estudo, já que houve uma redução nos níveis plasmáticos de leptina na prole do grupo HOP em relação ao grupo H. Lu et al. (2011), também observaram uma diminuição nos níveis séricos de leptina no rato JCR: LA- cp , modelo da síndrome metabólica que foi suplementado com ω -3 (35).

A quemerina é uma adipocina correlacionada positivamente com a síndrome metabólica. Ela tem os seus níveis séricos elevados em pessoas obesas e atua principalmente na diferenciação dos adipócitos e no metabolismo de glicose no fígado e nos músculos esqueléticos, podendo induzir resistência à insulina (36). Porém, os diferentes fragmentos dessa adipocina podem ter ação pró ou anti-inflamatória ao se ligarem a seus receptores, um deles é o ChemR23 que se expressa em macrófagos, células dendríticas, adipócitos e em células endoteliais. Quando agonistas da quemerina se ligam a esse receptor, ocorre dentre alguns efeitos benéficos, o controle da inflamação e do metabolismo (37).

O EPA pode dar origem a agonistas endógenos da quemerina chamados de resolvinas. Quando elas se ligam ao receptor ChemR23 geram uma resposta anti-inflamatória, que inibe a infiltração de leucócitos, promove uma contra regulação de mediadores pró-inflamatórios e a captação de neutrófilos apoptóticos e de detritos celulares (38). No presente estudo o grupo HOP teve menores concentrações plasmáticas de quemerina em relação ao grupo H, indicando que a suplementação com ω -3 tem um efeito protetor.

Os resultados do presente estudo sugerem que a suplementação materna com ω -3 foi capaz de modular os níveis séricos de adipocinas relacionadas com complicações metabólicas na prole hiperalimentada, atenuando riscos que poderiam predispor ao desenvolvimento de doenças metabólicas. Porém, fazem-se necessários novos estudos para melhor elucidar os mecanismos envolvidos nesse processo.

CONCLUSÃO

A suplementação materna com óleo de peixe pode modular as concentrações séricas de resistina, leptina e quemerina na prole hiperalimentada, contribuindo para a atenuação do risco de complicações metabólicas associadas à programação metabólica.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo sustento e por me ajudar a vencer os desafios e ultrapassar os obstáculos ao longo do curso.

Aos meus pais que com muito amor sempre me apoiaram e incentivaram.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração, pelas oportunidades e aprendizados proporcionados.

A minha orientadora prof^a Laura Cristina Jardim Pôrto Pimenta e a minha coorientadora Brenda Loise Monteiro, pelo suporte, correções e incentivos.

As minhas amigas e colegas de curso que foram fundamentais ao longo dessa caminhada.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação e contribuíram para a realização desse trabalho, o meu muito obrigada.

REFERÊNCIAS

1. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*. 1998 Agosto; [acesso 06 de Fevereiro de 2020]95(2):115–128. <https://doi.org/10.1042/cs0950115>
2. Bouchard L. Epigenetics and Fetal Metabolic Programming: A Call for Integrated Research on Larger Cohorts. *Diabetes*. 2013 Abril; [acesso 06 de Fevereiro de 2020]62(4): 1026-1028. <https://doi.org/10.2337/db12-1763>
3. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Dezembro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 10:764. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00764>
4. Lee HS. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. *Nutrients*. 2015 Novembro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 7(11): 9492–9507. <https://doi.org/10.3390/nu7115467>
5. Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, Grynberg A, Hummel S, Junien C, et al. Metabolic imprinting, programming and epigenetics – a review of present priorities and future opportunities. *British Journal of Nutrition*. 2010 Julho;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 104: S1-S25. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003338>
6. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*. 2010 Janeiro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 11(1): 11-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
7. Kim S, Moustaid NM. Secretory, Endocrine and Autocrine/Paracrine Function of the Adipocyte. *The Journal of Nutrition*. 2000 Dezembro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 130(12): 3110S-3115S Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/130.12.3110S>

8. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chieh J, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 2003 Dezembro. [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 112(12): 1821-1830. Disponível em: [10.1172/JCI19451](https://doi.org/10.1172/JCI19451)
9. Takahashi Y. Dietary *n*-3 fatty acids affect mRNA level of brown adipose tissue uncoupling protein 1, and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat. *British Journal of Nutrition*. 2000 Agosto. [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 84(2): 175-184. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114500001409>
10. Pérez P, Pérez N, Martínez JÁ, Marti A. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *British Journal of Nutrition*. 2007 Fevereiro. [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 97(2): 389-398. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114507207627>
11. Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martínez JA, Thorsdottir I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite*. 2008 Novembro. [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 51(3): 676-680. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.06.003>
12. Naves A, Provenza PVC. Regulação funcional da obesidade. *ConScientiae Saúde*. 2007 Julho; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 6(1): 189-199. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92960122>
13. Santos CRB, Portella ES, Avila SS, Soares EA. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Revista de Nutrição*. 2006 Junho; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 19(3). <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000300010>

14. Power GW, Newsholme EA. Dietary Fatty Acids Influence the Activity and Metabolic Control of Mitochondrial Carnitine Palmitoyltransferase I in Rat Heart and Skeletal Muscle. *The Journal of Nutrition*. 1997 Novembro. [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 127(11): 2142-2150. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/127.11.2142>
15. Sullivan EL, Smith MS, Grove KL. Perinatal Exposure to High-Fat Diet Programs Energy Balance, Metabolism and Behavior in Adulthood. *Neuroendocrinology*. 2011 Fevereiro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 93:1-8. <https://doi.org/10.1159/000322038>
16. Asserhøj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal Fish Oil Supplementation during Lactation May Adversely Affect Long-Term Blood Pressure, Energy Intake, and Physical Activity of 7-Year-Old Boys. *The Journal of Nutrition*. Fevereiro 2009;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 139(2): 298–304. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095745>
17. Luu NT, Madden J, Calder PC, Grimble RF, Shearman CP, Chan T, et al. Dietary Supplementation with Fish Oil Modifies the Ability of Human Monocytes to Induce an Inflammatory Response. *The Journal of Nutrition*. 2007 Dezembro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 137(12): 2769–2774. <https://doi.org/10.1093/jn/137.12.2769>
18. Guo F, Jen KL. High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiology & Behavior*. 1995 Abril;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 57(14):681-686. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)00342-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)00342-4)
19. Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Vecka M, et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*. 2004 Dezembro;[acesso 06 de

Fevereiro de 2020] 39(12). <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1345-9>

20. Muhlhausler BS, Gibson R A, Makrides M. The effect of maternal omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (n-3 LCPUFA) supplementation during pregnancy and/or lactation on body fat mass in the offspring: A systematic review of animal studies. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2011 Agosto;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 85(2):83-88. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.027>
21. Muhlhausler BS, Miljkovic D, Fong L, Xian CJ, Duthoit E, Gibson R A. Maternal omega-3 supplementation increases fat mass in male and female rat offspring. *Frontiers in Genetics*. 2011 Julho;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 2:48. <https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00048>
22. Tilg H, Moschen A. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006 Setembro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 6:772-783. <https://doi.org/10.1038/nri1937>
23. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Janeiro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 409: 307-312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
24. Nogueiras R, Zerón HM, Dieguez C, González CR, Fernandez RL. Resistina: una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Revista Espanola de Obesidad*. 2005 Janeiro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 3(4):194-211. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/287975257>
25. Haugen F, Zahid N , Dalen KT, Hollung K , Nebb HI, Drevon CA. Resistin expression in 3T3-L1 adipocytes is reduced by arachidonic acid. *The Journal of Lipid Research*. 2005 Janeiro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 46: 143-153. Disponível em:<https://www.jlr.org/content/46/1/143.full>

26. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Junho;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 89(6): 2548-2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
27. Petto J, Santos AC, Motta MT, Filho RS, Santo DG, Ribas JL, et al. Adiponectina: Caracterização, Ação Metabólica e Cardiovascular. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences*. 2015 Junho;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 28(3). Disponível em: www.onlineijcs.org
28. Rossi AS, Lombardo YB, Lacorte JM, Chicco AG, Rouault C, Slama G. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *American Physiological Society*. 2005 Agosto;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 289(2): R486-R494. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00846.2004>
29. Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ, Weigle DS. Effect of dietary n–3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Fevereiro;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 87(2):347-353. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.347>
30. Cebrián SL, Matute PP, Martínez JÁ, Marti A, Aliaga MJ. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on adiponectin gene expression and secretion in primary cultured rat adipocytes. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2006 Junho;[acesso 06 de Fevereiro de 2020] 62(2):61-69. <https://doi.org/10.1007/BF03174067>

31. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sciences*. 2015 Novembro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 140:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
32. Considine RV, Shina MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *New England Journal of Medicine*. 1996 Fevereiro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 334:292-295. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199602013340503>
33. Sande S, Velloso LA. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arq Bras de Endocrinologia & Metabologia*. 2012 Agosto; [acesso em 06 de Fevereiro de 2020] 56(6) Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000600001>
34. Schulte KA, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, McComb JR, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018 Agosto; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 58:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
35. Lu J, Borthwick F, Hassanali Z, Wang Y, Mangat R, Ruth M, et al. Chronic dietary *n*-3 PUFA intervention improves dyslipidaemia and subsequent cardiovascular complications in the JCR:LA-*cp* rat model of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*. 2011 Junho; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 105:1572-1582. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005453>
36. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010 Novembro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 21:660-667. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.001>
37. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflammation Research*. 2014 Dezembro; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 64:85-95. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0792-7>
38. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *Journal of Experimental Medicine*. 2005 Março; [acesso 06 de Fevereiro de 2020] 201:713-722. <https://doi.org/10.1084/jem.20042031>