

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/02/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"Júlio de Mesquita Filho"  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Restrição proteica materna associada ao consumo de açúcar  
pós-desmame na prole: Efeitos sobre o perfil proteômico no  
fígado de ratos jovens e senis**

**Isabelle Tenori Ribeiro**

Discente

**Dr. Luis Antonio Justulin Junior**

Orientador

**Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos**

Coorientador

BOTUCATU – SP

2023



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"Júlio de Mesquita Filho"  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Restrição proteica materna associada ao consumo de açúcar  
pós-desmame na prole: Efeitos sobre o perfil proteômico no  
fígado de ratos jovens e senis**

**Isabelle Tenori Ribeiro**

Discente

**Dr. Luis Antonio Justulin Junior**

Orientador

**Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos**

Coorientador

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Estrutural e Funcional

**Orientador:** Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior

BOTUCATU – SP  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Isabelle Tenori.

Restrição proteica materna associada ao consumo de açúcar pós-desmame na prole : efeitos sobre o perfil proteômico no fígado de ratos jovens e senis / Isabelle Tenori Ribeiro. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Luis Antonio Justulin Junior

Coorientador: Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos

Capes: 20100000

1. Rato. 2. Nutrição materna. 3. Dieta com restrição de proteínas. 4. Desmame. 5. Proteômica.

Palavras-chave: DOHaD; Fígado; Proteômica; Rato; Restrição proteica materna.

## AGRADECIMENTOS

Especialmente, meus pais, Eliana e Anselmo, que sempre me apoiaram com tudo que eu precisava durante a minha vida. Sou grata também ao meu querido irmão, Rafael, à minha cunhada, Daiana, e ao meu sobrinho, Arthur. Gostaria de agradecer a minha avó, Diva, por todo apoio e carinho.

Ao meu namorado, Marcus Vinicius, agradeço a você por estar comigo em todos os momentos da minha vida, me ajudando e me consolando nos momentos mais difíceis, e fazendo com que eu não desista. Agradeço também pelo carinho e companheirismo. Seu amor me dá forças e coragem.

Aos meus amigos, que confiaram em mim, na minha capacidade e me deram forças durante todo o processo: Vanessa, Ariana, Beatriz, Amanda, Danielle Amanda e Francielle.

Ao meu orientador, Dr. Luis Antonio Justulin Jr, pela oportunidade, apoio e confiança durante todo o processo.

Ao meu coorientador, Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos. Obrigado pela dedicação, paciência e confiança. Obrigado por ter me ajudado tanto. Sou eternamente grata a você. Saudades enormes de você e das nossas brincadeiras no laboratório.

Ao Doutorando, Matheus Fioretto, que me ajudou tanto durante todo o processo e principalmente quando eu mais precisava. Meu companheiro de laboratório, meu amigão.

Aos Laboratórios LABMEC, LaBDECA e LCQE, por toda companhia, aprendizagem e trabalho. Principalmente aos professores Wellerson, Flávia e Luis Fernando Barbisan.

A minha equipe DBMOL: Luiz Marcos, Ana Beathriz, André, Carolina, Hector, Isabela, Isabella, Luana, Lucas, Luisa, Patrícia, Raquel, Renato, Miguel, Erica, Camilli, Flávia, João, Vinicius e Vanessa.

Às agências de fomento, FAPESP (Processo 2021/01951-1) e CAPES (nº001), por todo suporte e financiamento das etapas essenciais para a realização desta dissertação.

A todos os docentes, discentes, funcionários do departamento de Biologia Estrutural e Funcional.

À instituição Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências e Programa de Pós-Graduação Biologia Geral e Aplicada, por toda estrutura oferecida para que esse projeto fosse desenvolvido.

A minha antiga faculdade, Instituto Federal de São Paulo (IFSP), e todos os professores. Vou levar no coração para o resto da minha vida.

A minha banca de defesa, Prof.<sup>a</sup> Lucilene e Prof<sup>o</sup>. Bruno. Muito obrigada por terem aceitado o convite em colaborar com este trabalho.

Por fim, mas não menos importante, aos animais experimentais, que sem eles nada disso seria possível.

*“Os benefícios da ciência não são para os cientistas, e sim para a humanidade”*

(Louis Pasteur)

## RESUMO

Condições gestacionais adversas podem acarretar alterações morfofuncionais irreversíveis na prole, conceito este estabelecido como Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). A restrição proteica materna (RPM), modelo utilizado para os estudos sobre DOHaD, tem sido associada ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares, renais, além de afetar parâmetros reprodutivos e o desenvolvimento de alguns tipos de câncer. Além disso, a exposição pós-natal a dietas hipercalóricas/hiperlipídicas pode amplificar os danos causados pela RPM, aumentando a incidência destas doenças com o envelhecimento. Existem evidências de que o alto consumo de alimentos ultraprocessados, hipercalóricos, ricos em açúcares e sódio têm uma relação considerável com o desenvolvimento de doenças metabólicas ao longo da vida. Nesse contexto, tem-se demonstrado que o fígado, órgão central no controle do metabolismo e detoxificação, também é afetado pela exposição a dietas obesogênicas no início da vida. Nosso grupo de pesquisa demonstrou que a RPM impacta nos parâmetros metabólicos da prole no início da vida e no envelhecimento. Assim, este projeto tem como objetivo identificar o impacto da restrição proteica materna no fígado de ratos jovens e velhos, associado ao consumo de açúcar pós-natal. Os ratos foram divididos nos seguintes grupos experimentais: 1- Controle (CTR): Ratos nascidos de mães que consumiram ração normal (17% proteína) e água *ad libitum* durante a gestação e lactação; 2- Controle+açúcar (CTR+AÇU): O mesmo tratamento do CTR e que consumiram solução de açúcar (10% diluído em água) a partir do dia pós-natal (DPN) 21 até o DPN 90; 3- Restrição proteica gestacional e lactacional (RPGL): Ratos nascidos de mães que consumiram ração hipoprotéica (6% de proteína) durante a gestação e lactação e que posteriormente consumiram ração normal e água *ad libitum* até o DPN 90; 4- Restrição proteica gestacional e lactacional+açúcar (RPGL+ACU): ratos nascidos de mães alimentadas com ração hipoproteica durante a gestação e lactação e que consumiram ração normal e solução de açúcar (10% diluído em água) *ad libitum* a partir do dia pós-natal 21 até o DPN 90. Nos DPN 90 e 540 os animais foram anestesiados, pesados, eutanasiados e os fígados foram coletados. Foram feitas análises biométricas e nutricionais, teste de tolerância à glicose oral (TTGO), análises morfológicas e morfométricas, análise de estresse oxidativo, análises metabólicas, análise de glicogênio hepático, imuno-histoquímica, Western Blotting e proteômica. Após isto, foram realizadas análises integrativas e comparativas destes dados entre os grupos experimentais. Os resultados obtidos demonstram alterações nos parâmetros biométricos e nutricionais, alterações nas enzimas antioxidantes. Além disso, a proteômica indicou alterações no metabolismo desses animais, tanto no DPN 90, quanto no DPN 540. Na imuno-histoquímica observamos presença de imunomarcagem de GST-P1 significativas nos grupos RPGL e RPGL+AÇU. Os resultados indicam que a RPM resultou em menor peso da prole durante todo o experimento, alterações morfofisiológicas hepáticas e efeitos diretos sobre as atividades enzimáticas e metabolismo do fígado, tanto no DPN 90, quanto no DPN540. Já quando a RPM é associada ao consumo de açúcar, altera os níveis de glicose, causando intolerância à glicose e, possivelmente, sensibilidade à insulina. Portanto, os resultados demonstram que a RPM associada ou não ao consumo pós-natal de açúcar modulam proteínas e vias metabólicas importantes no fígado de animais adultos e velhos, o qual pode ter consequências negativas não só sobre o tecido hepático, como também no ambiente sistêmico.

**Palavras-chave:** DOHaD, restrição proteica materna, fígado, ratos, proteômica.

## ABSTRACT

Adverse gestational conditions can cause irreversible morphofunctional changes in the offspring, a condition derived as Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD). Maternal protein restriction (MPR), a model used for studies on DOHaD, has been associated with an increased incidence of cardiovascular and renal diseases, in addition to affecting reproductive parameters and the development of some types of cancer. In addition, postnatal exposure to hypercaloric/hyper lipidic diets can amplify the damage caused by MPR, increasing to aggravate diseases with aging. In this context, it has been characterized that the liver, a central organ with metabolism control and detoxification, is also affected by exposure to obesogenic diets early in life. Our research group shows that MPR impacts the metabolic offspring parameters in early life and aging. Thus, this project aims to identify the impact of maternal protein restriction on the liver of young and old rats, associated with postnatal sugar consumption. The rats were separated into the following experimental groups: 1- Control (CTR): Rats born to dams who consumed normal diet (17% protein) and water *ad libitum* during pregnancy and lactation; 2-Control + sugar (CTR+SUG): The same treatment as CTR and which consumed sugar solution (10% diluted in water) from the postnatal day (PND) 21 until PND 90; 3- Gestational and lactational low protein diet (GLLP): Rats born to dams who consumed hypoproteic diet (6% protein) during pregnancy and lactation and who consumed normal diet and water *ad libitum* until PND 90; 4- Gestational and lactational low protein diet + sugar (GLLP+SUG): rats born to dams fed with hypoprotein diet during pregnancy and lactation and that consumed normal diet and sugar solution (10% diluted in water) *ad libitum* from the PND 21 until PND 90. In DPN 90 and 540 the animals were anesthetized, weighed, euthanized and the livers were collected. Biometric and nutritional analyses, oral glucose tolerance test (OGTT), morphological and morphometric analyses, oxidative stress analysis, metabolic analyses, liver glycogen analysis, immunohistochemistry, Western Blotting and proteomics were performed. After that, integrative and comparative analysis of these data between the experimental groups were carried out. The results obtained demonstrate changes in biometric and nutritional parameters, changes in antioxidant enzymes. In addition, proteomics indicated alterations in the metabolism of these animals, both in DPN 90 and in DPN 540. In immunohistochemistry, we observed the presence of significant immunostaining in the RPGL and RPGL+AÇU groups. The results indicate that RPM resulted in lower offspring weight, liver morphophysiological changes and direct effects on enzymatic activities and liver metabolism, both in DPN 90 and DPN540. When RPM is associated with sugar consumption, it alters glucose levels, causing glucose intolerance and possibly insulin sensitivity. Therefore, the results demonstrate that RPM associated with postnatal sugar intake modulates proteins and important metabolic pathways in the liver of adult and old animals, which may have negative consequences not only on the hepatic tissue, but also on the systemic environment.

**Keywords:** DOHaD, maternal protein restriction, liver, rats, proteomics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Representação esquemática dos principais agentes estressores (estresse, supernutrição, desnutrição, exposição ambiental e substâncias tóxicas) associados às respostas adaptativas da prole frente a insultos ocorridos durante o desenvolvimento intrauterino.....13
- Figura 2** - Estrutura do lóbulo hepático, composto por diversas células importantes no metabolismo hepático de macromoléculas, tal como a circulação via espaço porta (artéria hepática, veia porta, ductos biliares e vasos linfáticos).....17
- Figura 3** - Representação geométrica de um lóbulo hepático. Com aspecto hexagonal, os vértices representam a área da tríade portal. Cada tríade contém ramos da artéria hepática, veia porta e ducto biliar.....18
- Figura 4** - Consumo anual de bebidas adoçadas no Brasil entre os anos de 2015 até 2021.....21
- Figura 5** - Delineamento experimental.....25
- Figura 6** - Peso corporal, consumo de alimentos e água de diferentes grupos experimentais avaliados desde o dia pós-natal 21.....38
- Figura 7** - A e B: Gráfico representativo do Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) e da área sob a curva dos animais no dia pós-natal (DPN) 90. C e D- Gráfico representativo do Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) e da área sob a curva dos animais no DPN 540.....40
- Figura 8** - Fotomicrografia de corte de fígado corado com hematoxilina-eosina (HE) no DPN 540 evidenciando focos inflamatório....41
- Figura 9** - Fotomicrografia de corte de fígado corado com hematoxilina-eosina (HE) dos animais DPN 90, evidenciando a vacuolização no citoplasma dos hepatócitos .....42
- Figura 10** - Fotomicrografia de corte de fígado corado com hematoxilina-eosina (HE) dos animais DPN 540, evidenciando a vacuolização no citoplasma dos hepatócitos.....43
- Figura 11** - Análise de glicogênio hepático nos animais do DPN 90 e 540 dos diferentes grupos experimentais.....44
- Figura 12** - Fotomicrografia de corte de fígado onde foi realizado técnica histoquímica de Picrosirius no DPN 90 e gráfico representativo da quantificação de colágeno no fígado dos animais com 90 dias.....46
- Figura 13** - Fotomicrografia de corte de fígado onde foi realizado técnica histoquímica de Picrosirius no DPN 540 e gráfico representativo da quantificação de colágeno no fígado dos animais com 540 dias.....48
- Figura 14** - Diagrama de Venn indicando proteínas exclusivas e comuns entre os grupos experimentais no DPN 90.....49
- Figura 15** - Diagrama de Venn indicando proteínas exclusivas e comuns entre os grupos experimentais no DPN 540.....50

<b>Figura 16</b> - Termos ontológicos e vias moleculares enriquecidas por proteínas diferencialmente expressas no fígado dos grupos CTRxCTR+AÇU, CTRxRPGL, CTRxRPGL+AÇU e gráficos de Rede de interação proteína-proteína entre as proteínas diferencialmente expressas no DPN 90.....	53
<b>Figura 17</b> - Termos ontológicos e vias moleculares enriquecidas por proteínas diferencialmente expressas no fígado dos grupos CTRxCTR+AÇU, CTRxRPGL, CTRxRPGL+AÇU e gráficos de Rede de interação proteína-proteína entre as proteínas diferencialmente expressas no DPN 540. ....	56
<b>Figura 18</b> - Atividade das enzimas oxidativas SOD, CAT e GSH no fígado dos animais no DPN 90 dos diferentes grupos experimentais.....	57
<b>Figura 19</b> - Atividade das enzimas oxidativas SOD, CAT e GSH no fígado dos animais no DPN 540 dos diferentes grupos experimentais.....	57
<b>Figura 20</b> - Análises Metabólicas das proteínas totais, glicose, triglicerídeos e colesterol dos animais no DPN 90 dos diferentes grupos experimentais.....	58
<b>Figura 21</b> - Análises Metabólicas das proteínas totais, glicose, triglicerídeos e colesterol dos animais no DPN 540 dos diferentes grupos experimentais.....	58
<b>Figura 22</b> - Expressão proteica por Western Blotting dos marcadores colágeno I (A), GST-pi (B), p62 (C), peroxiredoxina 1 e 4 (D e E), no DPN 90.....	59
<b>Figura 23</b> - Expressão proteica por Western Blotting dos marcadores peroxiredoxina 1 e 4 (A e B), no DPN 540.....	60
<b>Figura 24</b> - Imuno-Histoquímica de GST-P no fígado de animais no DPN 540.....	61
<b>Figura 25</b> - Gráfico evidenciando imunomarcação de GST-P no DPN 540.....	62

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Composição das dietas Padrão ou Normoproteica (AIN-76A) e Hipoproteica (AIN-93).....	27
<b>Tabela 2</b> - Parâmetros Biométricos da prole no DPN 90.....	38
<b>Tabela 3</b> - Parâmetros Biométricos da prole no DPN 540.....	39
<b>Tabela S1</b> - Anticorpos específicos usados para análises de imuno-histoquímica e Western Blotting.....	86
<b>Tabela S2</b> - Parâmetros Biométricos das mães durante a gestação e a lactação.....	86
<b>Tabela S3</b> - Proteínas Identificadas CTRxCTR+AÇU - DPN 90.....	87
<b>Tabela S4</b> - Proteínas Identificadas CTRxRPGL - DPN 90.....	89
<b>Tabela S5</b> - Proteínas Identificadas CTRxRPGL+AÇU - DPN 90.....	92
<b>Tabela S6</b> - Proteínas Identificadas CTRxCTR+AÇU - DPN 540.....	94
<b>Tabela S7</b> - Proteínas Identificadas CTRxRPGL - DPN 540.....	97
<b>Tabela S8</b> - Proteínas Identificadas CTRxRPGL+AÇU - DPN 540.....	100

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMBIC - Bicarbonato de amônio
- AUC - Área sob a Curva (Inglês: *area under curve*)
- CAT - Catalase
- CHC - Carcinoma Hepatocelular
- CTR - Controle
- CTR+AÇÚ - Controle + Açúcar
- DAB - Diaminobenzidina
- DG - Dia gestacional
- DHA - Doença Hepática Alcoólica
- DHGNA - Doença Hepática Gordurosa não alcoólicas
- DO - Densidade Óptica
- DOHaD - Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença (inglês: *Developmental Origin of Health and Disease*)
- DPN - Dia Pós-Natal
- DTT - Ditiotreitól
- EHNA - Esteatose Hepática não Alcoólica
- ERO - Espécies Reativas de Oxigênio
- G6P - Glicose-6-fosfato
- GSH-Px - Glutathione Peroxidase
- GST - Glutathione S-Transferase
- GST-P - *Placental glutathione S-transferase*
- HE - Hematoxilina-eosina
- IAA - Iodoacetamida
- IMC - Índice de Massa Corporal
- KOH - Hidróxido de potássio
- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - Sulfato de sódio
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- PF - Programação Fetal
- PLGS - *ProteinLynx Global Server*
- RP - Restrição Proteica
- RPGL - Restrição Proteica Gestacional e Lactacional

RPGL+AÇÚ - Restrição Proteica Gestacional e Lactacional + Açúcar

RPM - Restrição Proteica Materna

SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional

SM - Síndrome Metabólica

SOD - Superóxido Dismutase

TFA - Ácido Trifluoracético

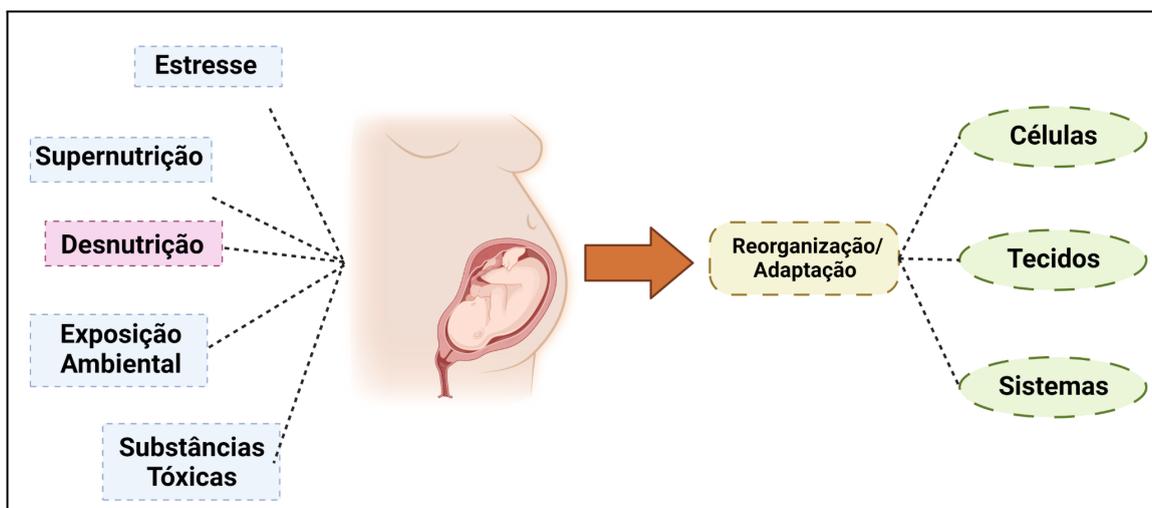
TTGO - Teste de Tolerância à Glicose Oral

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b>	<b>13</b>
1.1 <i>Restrição Proteica Materna (RPM)</i>	15
1.2 <i>Morfofisiologia Hepática e a Restrição Proteica Materna</i>	17
1.3 <i>Consumo de açúcar de adição</i>	21
1.4 <i>Análises globais</i>	24
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
2.1 <i>Objetivos Gerais</i>	25
2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	25
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>25</b>
3.1 <i>Animais e Procedimento Experimental</i>	26
3.2 <i>Determinações Biométricas e Nutricionais</i>	29
3.3 <i>Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO)</i>	29
3.4 <i>Análises morfológicas e morfométricas</i>	30
3.5 <i>Análise de Glicogênio Hepático</i>	31
3.6 <i>Análises de Estresse Oxidativo</i>	31
3.7 <i>Análises Metabólicas</i>	32
3.8 <i>Expressão Proteica Global por Espectrometria de Massas (LC-Ms/Ms)</i>	33
3.9 <i>Extração de Proteína e Western Blotting</i>	36
<b>4. ANÁLISES ESTATÍSTICAS</b>	<b>37</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>61</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>63</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>69</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>70</b>
<b>9. INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES</b>	<b>85</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>101</b>

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Evidências epidemiológicas e experimentais demonstram que doenças crônicas não transmissíveis podem ter origem a partir de insultos sofridos durante o período de desenvolvimento intrauterino. A manutenção de condições adequadas durante esse período de alta vulnerabilidade é fundamental tanto para a gestante, como para o embrião em desenvolvimento (MERICQ et al., 2016). Portanto, a exposição materna a adversidades nutricionais, estresse, consumo de drogas lícitas ou não, além da exposição a agentes químicos e/ou hormônios pode resultar em alterações em processos de regulação de expressão gênica e de proliferação/diferenciação celular que, em última análise, impactam o funcionamento de órgãos e sistemas da prole (AL-GUBORY et al., 2014, DESAI et al., 2015, RAMÍREZ-LÓPEZ et al., 2015, GOLDSTEIN et al., 2016, ENGLAND et al., 2017; PALLADINO et al., 2021; GETE et al., 2021) (**Figura 01**).



**Figura 01** – Representação esquemática dos principais agentes estressores (estresse, supernutrição, desnutrição, exposição ambiental e substâncias tóxicas) associados às respostas adaptativas da prole frente a insultos ocorridos durante o desenvolvimento intrauterino. Criado no Biorender. Adaptado de Rinaldi et al, 2018.

Em um contexto histórico acerca desses dados, o epidemiologista inglês David Barker foi um dos primeiros pesquisadores a demonstrar que algumas condições ocorridas durante a gestação estão correlacionadas à maior incidência de doenças nos descendentes. Entre os anos de 1935 e 1944, Barker coletou dados de gestantes e recém-nascidos (1298 pacientes) no hospital Sharo e Green, em Lancashire, Inglaterra. Deste total, 449 foram localizados quando

tinham entre 46 e 54 anos e, analisando dados de peso corpóreo ao nascimento, peso placentário, peso corpóreo e pressão arterial na idade adulta, Barker e seus colaboradores demonstraram que indivíduos com baixo peso ao nascer apresentaram maior risco de desenvolver doença coronariana e diabetes com o envelhecimento, concluindo que o baixo peso ao nascimento é fator de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas na vida adulta (Barker et al., 1989).

Ao avaliar a influência de fatores ambientais sobre o desenvolvimento humano, Ravelli et al (1976) estudaram filhos de mulheres que, durante a gravidez, foram expostas a um período de escassez alimentar em diferentes fases da gestação durante o cerco alemão à Holanda, ao final da 2ª Guerra Mundial, episódio conhecido como inverno da fome holandesa (1944-1945).

Na vida adulta, esses indivíduos apresentaram padrões diferenciados de composição corporal dependendo da fase da gestação em que haviam sido expostos à desnutrição materna. A exposição no início da gestação não teve impacto no peso ao nascer, mas aumentou o risco de doenças cardiovasculares e dislipidemia, enquanto a exposição no final da gestação foi associada a uma redução acentuada no peso ao nascer e a um risco aumentado de diabetes em adultos (ROSEBOOM et al., 2001).

Assim, demonstrou-se que, além do impacto negativo da desnutrição, os efeitos poderiam variar de acordo com o período gestacional em que esse ocorre (ROSEBOOM et al, 2001). Dessa forma, esses estudos fomentaram que condições nutricionais adversas durante o período intrauterino e perinatal predisõem os indivíduos a desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas com o envelhecimento, definição conhecida como **Hipótese de Barker** (BARKER, 1989).

Sua teoria, apesar de inicialmente controversa, desencadeou o interesse médico-científico, e diversos pesquisadores começaram a evidenciar que insultos diversos ocorridos durante o período gestacional podem influenciar ou “programar” respostas da prole ao longo da vida e atuar na incidência de doenças na vida adulta, condição conhecida como **Programação Fetal (PF)** (“*Fetal Programming*”) (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). A PF foi denominada, posteriormente, “**Developmental Origin of Health and Disease**” (**Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença**) (**DOHaD**), uma sociedade internacional voltada para este campo de pesquisa, que conta com instituições de

pesquisa e de políticas públicas na Europa, América do Norte e regiões do Pacífico, bem como em países em desenvolvimento (SCHULZ, 2010; JAZWIEC; SLOBODA, 2019).

Diversos modelos experimentais na temática DOHaD têm sido desenvolvidos nos últimos anos para investigar os impactos de alterações no ambiente intrauterino sobre a prole. Assim, um dos modelos mais utilizados é o consumo de dieta hipoproteica oferecida às ratas durante a gestação e/ou lactação, o qual leva a diversos efeitos negativo em muitos órgãos, levando a consequências sistêmicas (COLOMBELLI et al., 2017; SANTOS et al., 2019; 2022; PORTELA et al., 2021; SAVITIKADI et al., 2023; VARGAS et al., 2023; ALLGÄUER et al., 2023; ZAPATERINI et al., 2021).

### **1.1 Restrição Proteica Materna (RPM)**

A programação pela dieta materna, correlata à restrição de micronutrientes e macronutrientes, já foi demonstrada em diversos estudos com animais experimentais, com consequências fisiológicas e metabólicas amplamente relatadas na prole (HAY et al., 2016; VITHAYATHIL et al., 2018; LINDSAY et al., 2019; PALLADINO et al., 2021; GETE et al., 2021). Diversos autores demonstraram que a RPM está associada ao baixo peso ao nascimento, redução de crescimento de diversos órgãos, elevação da pressão sistólica, dislipidemia e resistência à insulina (SANTOS et al., 2022; MARSHALL et al., 2022; DE BRITO ALVES et al., 2016; FERREIRA et al., 2016; PAULINO-SILVA; COSTA-SILVA, 2016).

Além disso, estudos mostraram que o status nutricional durante períodos críticos de desenvolvimento tem forte impacto sobre a longevidade. Assim, filhotes machos nascidos de ratas alimentadas com dieta hipoproteica durante a gestação, e que apresentaram menor peso ao nascimento, demonstraram ganho de peso acelerado (*catch up growth*) associado ao desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes tipo 2 na idade adulta, diminuindo a longevidade (EMBLETON et al., 2016; PERNG et al., 2016). Esses efeitos podem se agravar quando associados a condições pós-natais desfavoráveis, tais como consumo de alimentos ultra processados, hipercalóricos, pouco nutritivos e hábitos de vida sedentários (DEARDEN; OZANNE, 2014).

Interessantemente, estudos mostram que a restrição proteica materna (RPM) durante a gestação tem como consequência pressão alta na prole, desde o momento do desmame, além de esteatose hepática profunda ao envelhecer (ERHUMA et al., 2007). Também foi descrito que ratos expostos à RPM na vida fetal apresentaram contagem reduzida de néfrons nos rins e ilhotas de *Langerhans* no pâncreas (CALDER et al., 2018; SWALI et al., 2011). A restrição de proteína impacta na expressão de transportadores de aminoácidos da placenta, aumenta a exposição aos glicocorticóides fetais e causa remodelagem da vasculatura placentária (LANGLEY-EVANS, 2020; CALDER et al., 2018; SWALI et al., 2011).

Em conjunto, estes dados demonstram que o *status* nutricional durante o desenvolvimento pré e pós-natal alteram o metabolismo da prole e a morfofisiologia de diferentes órgãos e sistemas, sendo que as consequências podem ser observadas tanto ao nascimento, como a longo prazo.

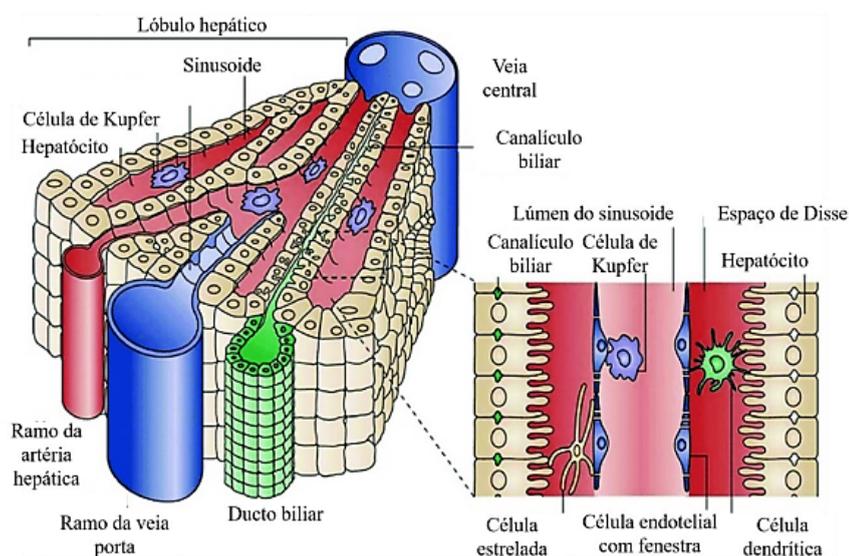
## **1.2 Morfofisiologia Hepática e a Restrição Proteica Materna**

O fígado é um órgão de extrema importância sistêmica, que atua como um ponto de controle fundamental para a circulação do trato digestivo, mantendo os níveis plasmáticos de glicose e amônia, realizando a detoxificação, sintetizando a bile e armazenando e processando nutrientes essenciais, sendo enfático para o metabolismo glicídico, lipídico e proteico, trazendo seu papel central (VASCONCELLOS et al., 2016; ALVES-BEZERRA et al., 2017). Estruturalmente, o fígado é composto por vários tipos de células de diferentes origens embriológicas, incluindo hepatócitos, células epiteliais biliares (colangiócitos), células estreladas, células de Kupffer e células endoteliais sinusoidais do fígado (VASCONCELLOS et al., 2016; ALVES-BEZERRA et al., 2017).

Os hepatócitos são a população primária de células epiteliais do fígado. Eles compõem a maior parte do volume hepático e desempenham muitas das funções atribuídas ao fígado. Os colangiócitos são a segunda população epitelial mais abundante do fígado e têm uma função epitelial mais tradicional como as células que revestem o lúmen dos ductos biliares. Já as células estreladas representam uma população celular dinâmica, e estão presentes no espaço de disse, sua principal função é o armazenamento de Vitamina A. As células

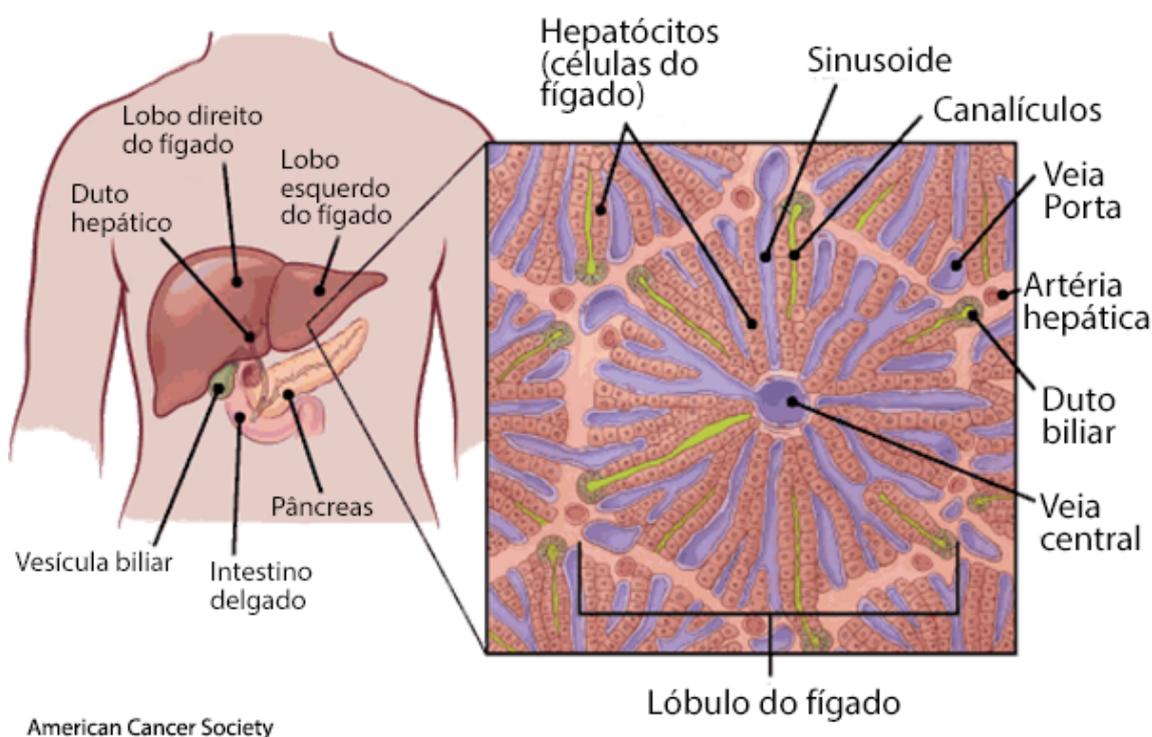
estreladas também são responsáveis pela deposição e organização do colágeno no fígado lesado, enquanto as células de Kupffer são a população residente de macrófagos do fígado. As células endoteliais sinusoidais, formam placas crivadas fenestradas no lúmen sinusoidal. Essa organização é crítica para a troca de proteínas e partículas dentro desses limites de tamanho entre o plasma e os tipos de células do fígado, mantendo certas funções de barreira (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

A **figura 02** elucida um lóbulo hepático e seus componentes, demonstrando a grande circulação, tanto de bile, quanto vascularização, como também circulação para metabolização de substâncias, além dos tipos celulares ali presentes (PANWAR et al, 2021).



**Figura 02** - Estrutura do lóbulo hepático, composto por diversas células importantes no metabolismo hepático de macromoléculas, tal como a circulação via espaço porta (artéria hepática, veia porta, ductos biliares e vasos linfáticos). Adaptado de Panwar et al., 2021.

As células do fígado estão organizadas em torno da unidade estrutural funcional do fígado, o lóbulo (**figura 03**). Esta consiste em cordões de hepatócitos organizados em formato tipicamente hexagonal ao redor da veia central. Nos vértices desse hexágono estão as tríades portais que consistem: artéria hepática, veia porta e ductos biliares (**figura 03**) (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).



**Figura 03** - Representação geométrica de um lóbulo hepático. Aparecendo aproximadamente em forma hexagonal, os vértices representam a área da tríade do portal. Cada tríade contém ramos da artéria hepática, veia porta e ducto biliar. Adaptado *American Cancer Society*, 2019.

A compreensão da arquitetura hepática é fundamental para determinar possíveis alterações no início da vida ou ao longo dela (VASCONCELLOS et al., 2016; ALVES-BEZERRA et al., 2017). Nesse sentido, a importância do fígado na homeostase é notória, e diversos são os efeitos que podem ir de forma divergente à saúde hepática, tais como etilismo, câncer, infecções, drogas e toxinas, obesidade e síndrome metabólica, doenças genéticas e condições autoimunes (SCHUPPAN, 2008), sendo que adversidades durante o período gestacional e lactacional podem afetar diretamente a morfofisiologia hepática da prole durante o início da vida e com consequências a longo prazo.

Condições críticas durante o desenvolvimento embrionário/fetal e primeira infância podem acarretar em problemáticas sobre o fígado, que podem culminar em dislipidemia, aumentando as chances de obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica (SM) (COELHO et al., 2019). Associado a isso, o estresse celular hepático pode levar a mudanças no padrão de detoxificação e maior liberação de radicais livres, podendo levar a injúrias teciduais. Espécies reativas de oxigênio (EROs) são moléculas de grupos hidroxila à base de oxigênio. A produção de EROs ocorre em um processo celular natural. Para manter a integridade celular, os níveis de EROs devem ser adequadamente equilibrados com as defesas antioxidantes (POLJSAK et al, 2013; BIRBEN et al, 2012; EMANUELLI et al, 2022). A manutenção dos EROs é importante para modular vias de sinalização relacionadas à sobrevivência celular (PORTELA et al, 2021) e um desequilíbrio da manutenção dos níveis fisiológicos de EROs causa estresse oxidativo. O fígado é um dos principais órgãos afetados por EROs (SANCHEZ-VALLE et al, 2012).

Os modelos de RPM fornecem informações sobre a contribuição da desnutrição materna isolada na função hepática de longo prazo e na dislipidemia (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). Estudos em ovelhas e ratos demonstraram que a RPM leva a um maior conteúdo de lipídios e glicogênio hepático na prole, manifestando-se em intolerância à glicose e insensibilidade à insulina (TOSH et al, 2010; GEORGE et al, 2012). Já em porquinhos-da-índia, demonstrou-se que a RPM aumenta a hipóxia hepática (ELIAS et al, 2017). Além disso, outros autores também descreveram maiores estoques de glicogênio no fígado de fetos de ratos submetidos à RPM (DE TORO-MARTÍN et al, 2020).

Em outro estudo, feito com leitões, filhotes machos de porcas da raça *Meishan* submetidas à RPM apresentaram baixas concentrações de glicose sérica e maior expressão e atividade da enzima glicose-6-fosfatase hepática, importante para a homeostase da glicose. Isso pode contribuir para um quadro de hiperglicemia no início da fase adulta (JIA et al., 2012). Além disso, estudos feitos com prole de camundongos mostraram que a RPM pode regular a expressão de microRNAs hepáticas, a qual pode estar associada à inflamação crônica e a saúde metabólica na prole (ZHENG et al., 2017). Visto isso, é nítida a correlação entre a má nutrição materna, como RPM, e influências sobre o metabolismo hepático, as quais podem levar a problemáticas durante a fase adulta e

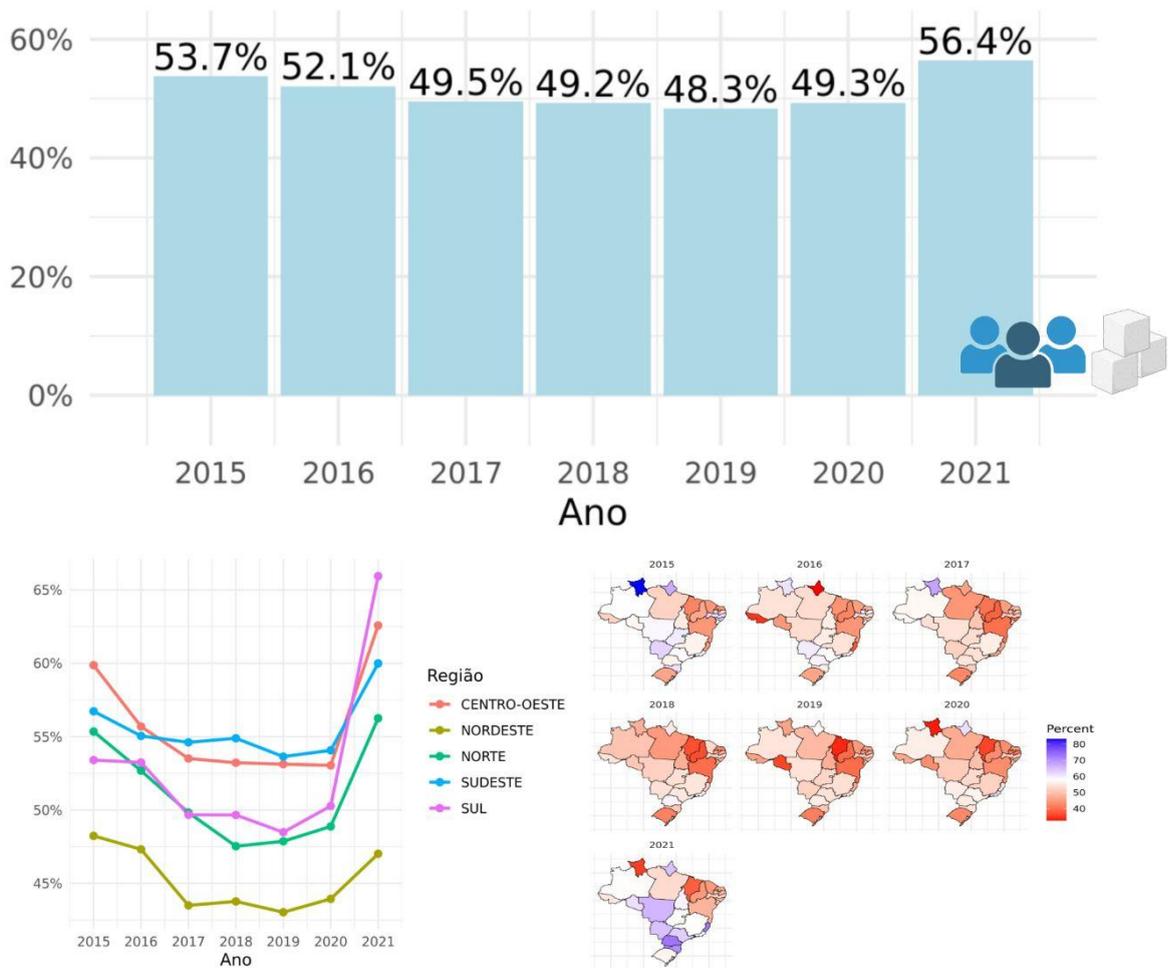
envelhecimento, alterando, conseqüentemente, não só o fígado, como também o ambiente sistêmico.

### **1.3 Consumo de açúcar de adição**

Além da RPM, exposições pós-natais podem influenciar o organismo a respostas crônicas e/ou exacerbadas, que possam comprometer o funcionamento homeostático dos diversos órgãos. Assim, as organizações governamentais e de saúde em todo o mundo têm se dedicado a avaliar a relação entre o aumento do consumo de açúcares na dieta e a incidência de obesidade e suas doenças relacionadas, como diabetes e doenças cardiovasculares (NEWENS; WALTON, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o consumo de “açúcares de adição”, ou seja, carboidratos simples que são adicionados artificialmente durante o processamento industrial dos alimentos, devem ser reduzidos nas calorias diárias, uma vez que o consumo superior a 10% pode levar ao aumento de obesidade e doenças não transmissíveis, tais como diabetes e hipertensão. Porém, em 2015, a OMS recomendou reduzir o açúcar adicionado para menos de 5% da ingestão calórica diária para diminuir o risco de ganho de peso não saudável e obesidade (OMS, 2015). Nesse contexto, atualmente, segundo o Ministério da Saúde, o Brasil é o 4º maior consumidor de açúcar no mundo, sendo o consumo de 80g/dia, porém a OMS recomenda uma ingestão diária de 25g/dia, até no máximo, 50g/dia (IFSC, 2020). Essas condições demonstram a importância de estudos que evidenciem problemáticas articuladas ao consumo de açúcar, a fim de se contribuir para a melhora da qualidade de vida, bem como menores impactos sobre a saúde pública.

Dentre os produtos mais consumidos que contêm açúcar de adição, destacam-se as bebidas açucaradas, ou seja, os refrigerantes, sendo que seu alto consumo está associado à menor qualidade da dieta e ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (HARVARD, 2019). A porcentagem média de brasileiros que consumiram bebidas açucaradas em 2021 foi aproximadamente 56,4% segundo o SISVAN (**figura 04**).



**Figura 04** - Consumo anual de bebidas adoçadas no Brasil entre os anos de 2015 até 2021. Ministério da saúde - SISVAN, 2022

A ingestão excessiva de bebidas adoçadas com açúcar está emergindo como um mediador crucial de patologias (DESHPANDE et al, 2012), pois está ligada à hiperglicemia, dislipidemia, hiperinsulinemia e ganho de peso (MEKONNEN et al, 2013; QI et al, 2012). Como as bebidas açucaradas contêm quantidades excessivas de carboidratos rapidamente absorvíveis (ARSENAULT; LAMARCHE; DESPRÉS, 2017), a carga glicêmica no fígado aumenta acentuadamente após seu consumo. Assim, o consumo regular de bebidas açucaradas e um aumento da carga metabólica podem levar à disfunção dos hepatócitos, levando a níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs) que, por sua vez, estão fortemente implicados no aparecimento do Diabetes Mellitus 2 (KIM; JUN; LEE, 2015; YE et al, 2011; ÖZCAN et al, 2004). Além disso,

evidências emergentes também sugerem que o consumo habitual de bebidas açucaradas está associado ao aumento do risco de SM (MALIK et al, 2010).

A SM, portanto, é uma condição clínica caracterizada por um agrupamento de fatores de risco metabólicos, que é definida pela ocorrência simultânea de pelo menos três dos seguintes componentes: obesidade central, dislipidemia, metabolismo da glicose prejudicado, pressão arterial (PA) elevada, e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). A SM é um problema a nível mundial, que vem trazendo diversas discussões e pesquisas no meio acadêmico, pois, nos últimos anos, tem-se observado seu aumento em idades mais precoces na população, afetando pelo menos 10% dos adolescentes e 25% dos adultos (O'NEILL; O'DRISCOLL, 2015; NOLAN et al., 2017; PUCCI et al., 2017; GURKA et al., 2018; REISINGER et al., 2021). Sabendo desta convergência entre excesso de consumo de “açúcar de adição” e a SM e seus efeitos sistêmicos, reforça-se a relevância de se avaliar qual o papel ou mecanismos moleculares que podem desencadear essas correlações derivadas do açúcar.

Portanto, uma restrição gestacional e lactacional pode acarretar efeitos significativos na prole, tanto no início da vida, quanto durante a fase reprodutiva e envelhecimento, e somado a condição de uma dieta enriquecida em carboidrato simples, como o açúcar, é possível que haja uma desregulação nos níveis sistêmicos de hormônios que regulam desde a saciedade, como o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, quanto teciduais, o qual é totalmente articulado ao fígado, órgão central no metabolismo.

#### **1.4 Análises globais**

Articulado a todas as problemáticas pré e pós-natais descritas, o avanço das tecnologias para estudos investigativos trás uma notória relevância para o avanço da ciência e da medicina personalizada. Assim, a última década foi marcada por grandes avanços nos estudos de sequenciamento em larga escala baseadas na combinação de “omas” (transcriptoma, MicroRNAoma, metiloma e proteoma). Além disso, análises integrativas destes dados utilizando ferramentas de bioinformática, associado a parâmetros clínicos têm auxiliado na elucidação de redes moleculares envolvidas na patogênese de várias doenças, além de servir

como importante ferramenta para identificação e seleção de potenciais alvos terapêuticos (SOOKOIAN et al., 2013). Neste contexto, Esterhuyse et al. (2015) utilizaram uma análise integrativa do transcriptoma, MicroRNAoma, metiloma e proteoma para demonstrar diferenças em marcadores moleculares em células sanguíneas de pacientes acometidos por tuberculose. Essa estratégia metodológica utilizada pelos autores permitiu a identificação de conjuntos de genes alterados na tuberculose capazes de diferenciar pacientes saudáveis dos acometidos pela doença.

Além disso, diversos artigos têm utilizado a análise proteômica para explorar o desenvolvimento e progressão de tumores, tanto em cultivos celulares, tecidos animais e amostras humanas (CHA et al., 2017; TANASE et al., 2017; ZHANG et al., 2011). No contexto hepático, análises bioinformáticas a partir da proteômica e da restrição do crescimento fetal demonstraram alterações na biossíntese de colesterol, e estudos metabolômicos mostraram que esses fetos têm maiores concentrações de colesterol, como VLDL e LDL, lipoproteínas e triglicerídeos (ZINKHAN et al., 2019), afetando diretamente o fígado (SARLI et al., 2021). Também foi observado que o perfil lipídico de fetos com restrição de crescimento tem um perfil semelhante ao de adultos com aterosclerose e dislipidemia (MALAMITSI-PUCHNER et al., 2007; ZHU et al., 2017). Com isso, hipotetizamos que a RPM afeta diretamente a morfofisiologia hepática na prole, levando a um perfil proteômico alterado, tanto na fase reprodutiva, quanto no envelhecimento, com alterações em proteínas relevantes para homeostasia não só hepática, como também sistêmica.

## **7. CONCLUSÃO**

Os resultados indicam que a RPM resultou em menor peso da prole durante todo o experimento, alterações morfofisiológicas hepáticas e efeitos diretos sobre as atividades enzimáticas e metabolismo do fígado, tanto no DPN 90, quanto no DPN 540. Já quando a RPM é associada ao consumo de açúcar, altera os níveis de glicose, causando intolerância à glicose e, possivelmente, sensibilidade à insulina. Portanto, os resultados demonstram que a RPM associada ou não ao consumo pós-natal de açúcar modulam proteínas e vias metabólicas importantes no fígado de animais adultos e velhos, o qual pode ter consequências negativas não só sobre o tecido hepático, como também no ambiente sistêmico.

## 8. REFERÊNCIAS

AEBI, H. [13] Catalase in vitro. **Methods in enzymology**, v. 105, p. 121-126, 1984.

AL-GUBORY, K. H. Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. **Reproductive BioMedicine Online**, v.29, p. 17– 31, 2014.

ALEKSANDROVA K., KOELMAN L., RODRIGUES C. E. Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. **Redox Biol.** 2021.

ALLGÄUER L; CABUNGCAL J. H; ZYDORCZYK C; DO K. Q, DWIR D. Low protein-induced intrauterine growth restriction as a risk factor for schizophrenia phenotype in a rat model: assessing the role of oxidative stress and neuroinflammation interaction. **Transl Psychiatry.** 2023 Feb 1;13(1):30.

ALVES-BEZERRA M; COHEN D. E. Triglyceride Metabolism in the Liver. **Compr Physiol.** 2017 Dec 12;8(1):1-8.

APOLZAN, J. W; HARRIS, R. B. S. Differential effects of chow and purified diet on the consumption of sucrose solution and lard and the development of obesity. **Physiology & Behavior**, v. 105, n. 2, p. 325-331, 2012.

ARSENAULT, B.; LAMARCHE, B.; DESPRÉS, J.-P. Targeting Overconsumption of sugar-sweetened beverages vs. overall poor diet quality for cardiometabolic diseases risk prevention: Place your bets! **Nutrients** 2017, 9, 600.

BÁRCENA, B.; Salamanca, A.; PINTADO, C.; MAZUECOS, L.; VILLAR, M.; MOLTÓ, E.; BONZÓN-KULICHENKO, E.; VÁZQUEZ, J.; ANDRÉS, A.; GALLARDO, N. Aging Induces Hepatic Oxidative Stress and Nuclear Proteomic Remodeling in Liver from Wistar Rats. **Antioxidants** 2021, 10, 1535.

BARKER, D. J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **British Medical Journal**, v. 298, n. 6673, p. 564-567, 1989.

BARKER, D. J. P. The developmental origins of well-being. Philosophical Transactions of the Royal Society B: **Biological Sciences**, v. 359, n. 1449, p. 1359–1366, 2004.

BIRBEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S.; KALAYCI, O. Oxidative stress and antioxidant defense. **World allergy organization journal**, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976.

BURTIS, C. A; ASHWOOD, E. R. Clinical enzymology. Tietz Textbook of **Clinical Chemistry**, v. 22, p. 686-689, 1998.

CALDER, P.C., CARDING, S.R., CHRISTOPHER, G., KUH, D., LANGLEY-EVANS, S.C., MCNULTY, H. A holistic approach to healthy ageing: how can people live longer, healthier lives? **Journal of human nutrition and dietetics**, v. 31, n. 4, p. 439-450, 2018.

CHA, S.; SHIN, D. H.; SEOK, J. R.; MYUNG, J. K. Differential proteome expression analysis of androgen-dependent and-independent pathways in LNCaP prostate cancer cells. **Experimental Cell Research**, v. 359, n. 1, p. 215-225, 2017.

CHAO, X; QIAN, H; WANG, S; FULTE, S; DING, W. X. Autophagy and liver cancer. **Clinical and molecular hepatology**, v. 26, n. 4, p. 606, 2020.

CINTI, S.; DE MATTEIS, R.; CERESI, E.; PICO, C.; OLIVER, J.; OLIVER, P.; MAFFEIS, C. Leptin in the human stomach. **Gut**, v. 49, n. 1, p. 155-155, 2001.

COELHO, C. F. F; FRANÇA, L. M; NASCIMENTO, J. R; DOS SANTOS, A. M; AZEVEDO-SANTOS, A. P. S; NASCIMENTO, F. R. F.; PAES, A. M. A. Early onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease in young monosodium l-glutamate-induced obese mice. **J Dev Orig Health Dis**. Apr; 10(2):188-195, 2019.

COLOMBELLI, K. T.; SANTOS, S. A. A.; CAMARGO, A. C.; CONSTANTINO, F. B; BARQUILHA, C. N.; RINALDI, J. C.; FELISBINO, S. L.; JUSTULIN, L. A. Impairment of microvascular angiogenesis is associated with delay in prostatic development in rat offspring of maternal protein malnutrition. **Gen Comp Endocrinol**. v. 15, n.246, p.258-269, 2017.

CONFORTIM, H. D.; JERÔNIMO, L. C.; CENTENARO, L. A.; PINHEIRO, P. F. F.; BRANCALHÃO, R. M. C.; MATHEUS, S. M. M.; TORREJAIS, M. M. Effects of aging and maternal protein restriction on the muscle fibers morphology and neuromuscular junctions of rats after nutritional recovery. **Micron**, v. 71, p. 7–13, 2015.

COURTOY G. E.; LECLERCQ I.; FROIDURE A.; SCHIANO G.; MORELLE J.; DEVUYST O.; HUAUX F.; BOUZIN C. Digital Image Analysis of Picrosirius Red Staining: A Robust Method for Multi-Organ Fibrosis Quantification and Characterization. **Biomolecules**. 2020; 10(11):1585.

CROUCH, R. K.; GANDY, S. E.; KIMSEY, G.; GALBRAITH, R. A.; GALBRAITH, G. M.; BUSE, M. G. The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs. **Diabetes**, v. 30, n. 3, p. 235-241, 1981.

DE BRITO ALVES, J. L.; DE OLIVEIRA, J. M.; FERREIRA, D. J.; BARROS, M. A.; NOGUEIRA, V. O.; ALVES, D. S.; VIDAL, H.; LEANDRO, C. G.; LAGRANHA, C. J.; PIROLA, L.; DA COSTA-SILVA, J. H. Maternal protein restriction induced-hypertension is associated to oxidative disruption at transcriptional and functional levels in the medulla oblongata. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 43, n. 12, p. 1177–1184, 2016.

DE MELO, J. F.; ALOULOU, N.; DUVAL, J. L.; VIGNERON, P.; BOURGOIN, L.; LEANDRO, C. G.; NAGEL, M. D. Effect of a neonatal low-protein diet on the morphology of myotubes in culture and the expression of key proteins that regulate myogenesis in young and adult rats. **Eur. J. Nutri.**, v. 50, n. 4, p. 243-50, 2011.

DE QUEIROZ, K. B.; GUIMARAES, J. B.; COIMBRA, C. C.; RODOVALHO, G. V.; CARNEIRO, C. M.; EVANGELISTA, E. A.; GUERRA-SÁ, R. Endurance training increases leptin expression in the retroperitoneal adipose tissue of rats fed with a high-sugar diet. **Lipids**, v. 49, n. 1, p. 85-96, 2014.

DE TORO-MARTÍN, J.; FERNÁNDEZ-MARCELO, T.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Á.; ESCRIVÁ, F.; VALVERDE, Á. M.; ÁLVAREZ, C.; FERNÁNDEZ-MILLÁN, E. Defective liver glycogen autophagy related to hyperinsulinemia in intrauterine growth-restricted newborn wistar rats. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2020.

DEARDEN L.; OZANNE S.E. The road between early growth and obesity: new twists and turns. **Am J Clin Nutr**, v.100, p.6-7, 2014.

DESAI, M.; JELLYMAN, J.K.; ROSS, M.G. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. **Int. J. Obes**, v. 39, p. 633-41, 2015.

DESHPANDE, G.; MAPANGA, R. F.; ESSOP, M. F. Frequent sugar-sweetened beverage consumption and the onset of cardiometabolic diseases: Cause for concern? **J. Endocr. Soc.** 2017, 1, 1372–1385.

DONG S, SHA H, XU X, HU T, LOU R, LI H, WU J, DAN C, FENG J. Glutathione S-transferase  $\pi$ : um papel potencial na terapia antitumoral. **Drug Des Devel Ther** . 2018;12:3535-3547.

ELIAS, A. A; MAKI, Y.; MATUSHEWSKI, B.; NYGARD, K.; REGNAULT, T. R; RICHARDSON, B. S. Maternal nutrient restriction in guinea pigs leads to fetal growth restriction with evidence for chronic hypoxia. **Pediatric research**, v. 82, n. 1, p. 141-147, 2017.

EMANUELLI, M.; SARTINI, D.; MOLINELLI, E.; CAMPAGNA, R.; POZZI, V.; SALVOLINI, E.; OFFIDANI, A. The Double-Edged Sword of Oxidative Stress in Skin Damage and Melanoma: From Physiopathology to Therapeutical Approaches. **Antioxidants**, v. 11, n. 4, p. 612, 2022.

EMBLETON, N. D.; KORADA, M.; WOOD, C. L.; PEARCE, M. S.; SWAMY, R.; CHEETHAM, T. D. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. **Arch Dis Child**. Archdischild- 2015-310190, 2016.

ENGLAND, L. J.; AAGAARD, K.; BLOCH, M.; CONWAY, K.; COSGROVE, K.; GRANA, R.; GOULD, T. J.; HATSUKAMI, D.; JENSEN, F.; KANDEL, D.; LANPHEAR, B.; LESLIE, F.; PAULY, J. R; NEIDERHISER, J.; RUBINSTEIN, M.; SLOTKIN, T. A.; SPINDEL, E.; STROUD, L.; WAKSCHLAG, L. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 72, p. 176-189, 2017.

ERHUMA, A., SALTER, A.M., SCULLEY, D.V., LANGLEY-EVANS, S.C., BENNETT, A.J. Prenatal exposure to a low-protein diet programs disordered regulation of lipid metabolism in the aging rat. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 292, n. 6, p. E1702-E1714, 2007.

ESTERHUYSE, M. M; WEINER, J.; CARON, E.; LOXTON, A. G; IANNACCONE, M.; WAGMAN, C.; KAUFMANN, S. H. Epigenetics and proteomics join transcriptomics in the quest for tuberculosis biomarkers. **MBio**, v. 6, n. 5, 2015.

FALLOWFIELD, J. A. Therapeutic targets in liver fibrosis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 300, n. 5, p. G709-G715, 2011.

FERREIRA, D. S.; LIU, Y.; FERNANDES, M. P.; LAGRANHA, C. J. Perinatal low-protein diet alters brainstem antioxidant metabolism in adult offspring. **NutrNeurosci**. v.19, p.369-375, 2016.

FERREIRA, L. G; ANASTÁCIO, L. R; LIMA, A. S; CORREIA, M. I. T. D. Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 55, n. 4, p. 89-93, 2009.

GARDOSI J.; MADURASINGHE V.; WILLIAMS M.; MALIK A.; FRANCIS A. Maternal and Fetal Risk Factors for Stillbirth: A Population-Based Study. **BMJ**, 2013.

GAT-YABLONSKI, G.; PANDO, R.; PHILLIP, M. Nutritional catch-up growth. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 106, p. 83–89, 2013.

GEORGE, L. A.; ZHANG, L.; TUERSUNJIANG, N.; MA, Y., LONG, N. M.; UTHLAUT, A. B.; FORD, SP. Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 302, n. 7, p. R795-R804, 2012.

GETE DG, WALLER M, MISHRA GD. Pre-pregnancy diet quality and its association with offspring behavioral problems. **Eur J Nutr**. 2021 Feb; 60(1):503-515.

GOLDSTEIN J. M.; HOLSEN L.; HUANG G.; HAMMOND B. D.; JAMES-TODD T.; CHERKERZIAN S.; HALE T. M.; HANDA R. J. Prenatal stress-immune programming of sex differences in comorbidity of depression and obesity/metabolic syndrome. **Dialogues ClinNeurosci**. v. 18, p. 425-436, 2016.

GONG J; TU W; LIU J; TIAN D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. *Front Immunol*. 2023 Jan 18;13:1083780.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P; MÁRTINEZ-GONZÁLEZ, M. A; HU, F. B; DESPRÉS, J. P; MATSUZAWA, Y; LOOS, R. J; MARTINEZ, J. A. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 15 jun. 2017.

GONZALEZ-RODRIGUEZ, A; MAYORAL, R; AGRA, N; VALDECANTOS, M. P; PARDO, V; MIQUILENA-COLINA, M. E; VALVERDE, Á. M. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during

the development of NAFLD. **Cell Death Dis.**, 5, 2014, p. e1179.

GONZALEZ, J. T.; FUCHS, C. J.; BETTS, J. A.; VAN LOON, L. J. Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 311, n. 3, p. E543-E553, 2016.

GURKA, M. J.; FILIPP, S. L.; DEBOER, M. D. Geographical variation in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes among US adults article. **Nutrition and Diabetes**, v. 8, n.1, p. 14, 1 dez. 2018.

GURSAN, A.; PROMPERS, J. J. Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Methods to Study Hepatic Glucose Metabolism and Their Applications in the Healthy and Diabetic Liver. **Metabolites**, v. 12, n. 12, p. 1223, 2022.

HARRIS, R. B. S. Development of leptin resistance in sucrose drinking rats is associated with consuming carbohydrate-containing solutions and not calorie-free sweet solutions. **Appetite**, v. 132, p. 114-121, 2019.

HARRIS, R. B. S. Source of dietary sucrose influences development of leptin resistance in male and female rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 314, n. 4, p. R598-R610, 2018.

HARVARD. **The Nutrition Source**. 2019. Disponível em: <<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-drinks/sugary-drinks/>>. Acesso: 04 de fevereiro de 2023.

HAY, S. M.; MCARDLE, H. J.; HAYES, H. E.; STEVENS, V. J.; REES, W. D. The effect of iron deficiency on the temporal changes in the expression of genes associated with fat metabolism in the pregnant rat. **Physiological Reports**, 4(21), 2016.

HOFFMAN, D. J.; REYNOLDS, R. M.; HARDY, D. B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition reviews**, v. 75, n. 12, p. 951-970, 2017.

ICHIMURA, R; MIZUKAMI, S; TAKAHASHI, M; TANIAI, E; KEMMOCHI, S; MITSUMORI, K; SHIBUTANI, M. Disruption of Smad-dependent signaling for growth of GST-P-positive lesions from the early stage in a rat two-stage hepatocarcinogenesis model. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 246, n. 3, p. 128-140, 2010.

INSTITUTO FEDERAL DE SANTA CATARINA (IFSC). **Alimentação saudável:** os malefícios do sal e do açúcar, 2020. Disponível: <<https://www.ifsc.edu.br/noticia/2037659/alimentação-saudável-os-malefícios-do-sal-e-do-açúcar>>. Acesso: 04 de fevereiro de 2023.

JAZWIEC, P. A.; SLOBODA, D. M. Nutritional adversity, sex and reproduction: 30 years of DOHaD and what have we learned?. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T51-T68, 2019.

JIA, Y.; CONG, R.; LI, R.; YANG, X.; SUN, Q.; PARVIZI, N.; ZHAO, R. Maternal low-protein diet induces gender-dependent changes in epigenetic regulation of the glucose-6-phosphatase gene in newborn piglet liver. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 9, p. 1659-1665, 2012.

KENDIG M. D.; EKAYANTI W.; STEWART H.; BOAKES R. A.; ROONEY K. Metabolic Effects of Access to Sucrose Drink in Female Rats and Transmission of Some Effects to Their Offspring. **PLoS One**, 10, 0131107, 2015.

KIM, O. K.; JUN, W.; LEE, J. Mechanism of ER stress and inflammation for hepatic insulin resistance in obesity. **Ann. Nutr. Metab.** 67, 218–227. 2015.

KOYAMA, Y.; TAURA, K.; HATANO, E.; TANABE, K; YAMAMOTO, G; NAKAMURA, K; UEMOTO, S. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. **Hepato Res.** 2014;44(6):663–677.

KUBES, P.; MEHAL, W. Z. Sterile inflammation in the liver. **Gastroenterology**, 143, pp. 1158-1172, 2012.

LANGLEY-EVANS. Nutrigenetics and the Early Life Origins of Health and Disease: Effects of Protein Restriction. In: Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics. **Academics Press**, p. 113-119, 2020.

LI S.; HONG M.; TAN H. Y.; WANG N.; FENG Y. Insights into the role and interdependence of oxidative stress and inflammation in liver diseases. **Oxid Med Cell Longev.** 2016.

LI S.; TAN H. Y.; WANG N.; ZHANG Z. J.; LAO L.; WONG C. W.; FENG Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. **Int J Mol Sci.** 16:26087–26124. 2015.

LINDSAY, M. P.; NORRVING, B.; SACCO, R. L.; BRAININ, M.; HACKE, W.; MARTINS, S.; FEIGIN, V. **World Stroke Organization (WSO):** global stroke fact sheet 2019. 2019.

MALAMITSI-PUCHNER A, BRIANA DD, BOUTSIKOU M, KOUSKOUNI E, HASSIAKOS D, GOURGIOTIS D. Perinatal Circulating Visfatin Levels in Intrauterine Growth Restriction. **Pediatrics** (2007) 119(6):e1314–8.

MALIK V. S.; POPKIN B. M.; BRAY G. A.; DESPRÉS J. P.; HU F. B. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. **Circulation**, 2010.

MANNERVIK, B; BOARD, P. G; HAYES, J. D; LISTOWSKY, I; PEARSON, W. R. Nomenclature for mammalian soluble glutathione transferases. **Methods in enzymology**, v. 401, p. 1-8, 2005.

MANTOVANI, A.; SCORLETTI, E.; MOSCA, A.; ALISI, A.; BYRNE, C.D.; TARGHER, G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolism** 2020, 11, 154170.

MARSHALL N. E; ABRAMS B; BARBOUR L. A; CATALANO P; CHRISTIAN P; FRIEDMAN J. E; HAY W. W JR; HERNANDEZ T. L; KREBS N. F; OKEN ;, PURNELL J. Q; ROBERTS J. M; SOLTANI H; WALLACE J; THORNBURG K. L. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. **Am J Obstet Gynecol.** 2022 May;226(5):607-632.

MCCLUSKEY, L. P.; HE, L.; DONG, G.; HARRIS, R. Chronic exposure to liquid sucrose and dry sucrose diet have differential effects on peripheral taste responses in female rats. **Appetite**, v. 145, p. 104499, 2020.

MEKONNEN, T. A.; ODDEN, M. C.; COXSON, P. G.; GUZMAN, D.; LIGHTWOOD, J.; WANG, Y. C.; BIBBINS-DOMINGO, K. Health benefits of reducing sugar-sweetened beverage intake in high risk populations of California: Results from the cardiovascular disease (CVD) policy model. **PLoS ONE**, 8, e81723, 2013.

MERICQ, V.; MARTINEZ-AGUAYO, A.; UAUY, R., IÑIGUEZ, G.; VAN DER STEEN, M.; HOKKEN-KOELEGA, A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 50–62, 2016.

MILLER, S. L.; HUPPI, P. S.; MALLARD, Carina. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 4, p. 807-823, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)**. 2022. Disponível em: <<https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index>>. Acesso: 04 de fevereiro de 2023.

MOSSER D. M; EDWARDS J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nat Rev Immunol**. 2008;8(12):958–969.

NAKAMURA, W.; HOSODA, S.; HAYASHI, K. Purification and properties of rat liver glutathione peroxidase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, v. 358, n. 2, p. 251-261, 1974.

NEWENS, K. J.; WALTON, J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. **J Hum Nutr Diet**. 29(2):225-40, 2016.

NOLAN, P. B.; CARRICK-RANSON, G.; STINEAR, J. W.; READING, S. A.; DALLECK, L. C. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. **Preventive medicine reports**, 7, 211-215, 2017.

NOVELLI, E. L. B.; DINIZ, Y. S.; GALHARDI, C. M.; EBAID, G. M. X.; RODRIGUES, H. G.; MANI, F.; FERNANDES, A. A. H.; CICOGNA, A. C.; NOVELLI FILHO, J. L. V. B. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Laboratory Animals**, 41(1), 111–119, 2007.

O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obesity Reviews**, 16(1), 1–12, 2015.

OAKLEY, A. Glutathione transferases: a structural perspective. **Drug metabolism reviews**, v. 43, n. 2, p. 138-151, 2011.

ÖZCAN, U.; CAO, Q.; YILMAZ, E.; LEE, A.H.; IWAKOSHI, N.N.; ÖZDELEN, E.; TUNCMAN, G.; GÖRGÜN, C.; GLIMCHER, L.H.; HOTAMISLIGIL, G.S. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. **Science** 2004, 306, 457–461.

PALLADINO E, VAN MIEGHEM T, CONNOR KL. Diet Alters Micronutrient Pathways in the Gut and Placenta that Regulate Fetal Growth and Development in Pregnant Mice. **Reprod Sci**. 2021 Feb;28(2):447- 461.

PANWAR, A; DAS, P; TAN, L. P. 3D hepatic organoid-based advancements in liver tissue engineering. **Bioengineering**, v. 8, n. 11, p. 185, 2021.

PAULINO-SILVA, K. M.; COSTA-SILVA, J. H. Hypertension in rat offspring subjected to perinatal protein malnutrition is not related to the baroreflex dysfunction. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 43, n. 11, p. 1046–1053, 2016.

PERNG, W.; HAJJ, H.; BELFORT, M. B.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; KRAMER, M. S.; GILLMAN, M. W.; OKEN, E. Birth size, early life weight gain, and mid childhood cardiometabolic health. **The Journal of pediatrics**, v. 173, p. 122-130. e1, 2016.

PICÓ, C.; PALOU, M. Leptin and Metabolic Programming. **Nutrients** 14, no. 1: 114, 2022.

PIZZORNO, J. Glutathione! integr. **Med.** 2014 , 13 , 8–12.

POLJSAK, B.; ŠUPUT, D.; MILISAV, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013.

PORTELA L. M; SANTOS S. A. A; CONSTANTINO F. .; CAMARGO A.C; COLOMBELLI K. T; FIORETTO M. N; BARQUILHA C. N; PÉRICO L. L; HIRUMA-LIMA C. A; SCARANO W. R; ZAMBRANO E; JUSTULIN L. A. Increased oxidative stress and cancer biomarkers in the ventral prostate of older rats submitted to maternal malnutrition. **Mol Cell Endocrinol.** 2021

PUCCI, G.; ALCIDI, R.; TAP, L.; BATTISTA, F.; MATTACE-RASO, F.; SCHILLACI, G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. **In Pharmacological Research** (Vol. 120, pp. 34–42). Academic Press, 2017.

PUCHTLER, H.; WALDROP, F. S.; MELOAN, S. N.; TERRY, M. S.; CONNER, H. M. Methacarn (methanol-Carnoy) fixation. Practical and theoretical considerations. *Histochemie. Histochemistry.* **Histochimie**, v. 21, n. 2, p. 97–116, 1970.

QI, Q.; CHU, A. Y.; KANG, J. H.; JENSEN, M. K.; CURHAN, G. C.; PASQUALE, L. R.; RIDKER, P. M.; HUNTER, D. J.; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. **N. Engl. J. Med.** 2012, 367, 1387–1396.

QIAN, H; CHAO, X; WILLIAMS, J; FULTE, S; LI, T; YANG, L; DING, W. X. Autophagy in liver diseases: A review. **Molecular aspects of medicine**, v. 82, p. 100973, 2021.

RAFACHO, A; GIOZZET, V. A; BOSCHERO, A. C; BOSQUEIRO, J. R. Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. **Pancreas**, v. 36, n. 3, p. 284-293, 2008.

RAKVAAG, E; LUND, M. D; WIKING, L.; HERMANSEN, K; GREGERSEN, S. Effects of different fasting durations on glucose and lipid metabolism in sprague dawley rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 51, n. 08, p. 546-553, 2019.

RAMÍREZ-LÓPEZ, M. T.; BERRIOS, M.V.; GONZÁLEZ, R.A.; VELILLA, R.N.B.; OLMO, J.D.; PÉREZ, J.S.; FONSECA, F.R.; HERAS, R.G. El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: revisión de los mecanismos biológicos implicados. **NutrHosp**, v.32, p. 2433-2445, 2015.

RAVELLI, G.P., STEIN, Z.A., SUSSER, M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med**. 12;295(7):349-53, 1976.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY JR, G. C. **AIN-93 purified diets for laboratory rodents**: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. 1993.

REISINGER C.; NKEH-CHUNGAG B. N.; FREDRIKSEN P. M.; GOSWAMI N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look at the discrepancies between definitions and its clinical importance. **Int J Obes (Lond)**. 2021 Jan;45(1):12-24.

ROSEBOOM, T. J; VAN DER MEULEN, J. H; RAVELLI, A. C; OSMOND, C; BARKER, D. J; BLEKER, O. P. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. **Twin Research and Human Genetics**, v. 4, n. 5, p. 293-298, 2001.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. Histologia texto e atlas. 7 ed. (2016)

SÁNCHEZ-VALLE, V. C; CHAVEZ-TAPIA, N; URIBE, M; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. **Current medicinal chemistry**, 19(28), 4850-4860, 2012.

SANTOS S. A. A; PORTELA L. M. F; CAMARGO A. C. L; CONSTANTINO F. B; COLOMBELLI K. T; FIORETTO M. N; MATTOS R; DE ALMEIDA FANTINATTI B. E; DENTI M. A; PIAZZA S; FELISBINO S. L; ZAMBRANO E; JUSTULIN L. A. miR-18a-5p Is Involved in the Developmental Origin of Prostate Cancer in Maternally Malnourished Offspring Rats: A DOHaD Approach. **Int J Mol Sci.** 2022 Nov 28;23(23):14855.

SANTOS, S. A. A.; CAMARGO, A. C. L.; CONSTANTINO, F. B.; COLOMBELLI, K. T.; PORTELA, L. M. F.; FIORETTO, M. N.; JUSTULIN, L. A. Identification of potential molecular pathways involved in prostate carcinogenesis in offspring exposed to maternal malnutrition. **Aging** (Albany NY), v. 12, n. 20, p. 19954, 2020.

SANTOS, S. A. A.; CAMARGO, A. C.; CONSTANTINO, F. B.; COLOMBELLI, K. T.; MANI, F.; RINALDI, J. C.; JUSTULIN, L. A. Maternal low-protein diet impairs prostate growth in young rat offspring and induces prostate carcinogenesis with aging. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 74, n. 6, p. 751-759, 2019.

SARLI PM, MANOUSOPOULOU A, EFTHYMIU E, ZOURIDIS A, POTIRIS A, PERVANIDOU P, PANOULIS K, VLAHOS N, DELIGEOROGLOU E, GARBIS SD, ELEFThERIADES M. Liver Proteome Profile of Growth Restricted and Appropriately Grown Newborn Wistar Rats Associated With Maternal Undernutrition. **Front Endocrinol** (Lausanne). 2021 May 28;12:684220.

SAVITIKADI P; GOGULOTHU R; ISMAIL A; REDDY G. B; REDDY V. S. Combined prenatal to postnatal protein restriction augments protein quality control processes and proteolysis in the muscle of rat offspring. **J Nutr Biochem.** 2023 Jan 18;114:109273.

SCHERER, T.; SAKAMOTO, K.; BUETTNER, C. Brain insulin signaling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol* 17, 468–483, 2021.

SCHULZ, L.C. The Dutch hunger winter and the developmental origins of health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 16757–16758, 2010.

SCHUPPAN, D; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v. 371, n. 9615, p. 838-851, 2008.

SOOKOIAN, S.; GIANOTTI, T. F.; BURGUEÑO, A. L.; PIROLA, C. J. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. **Pediatric research**, v. 73, n. 2, p. 531-542, 2013.

SOUZA CRUZ, E. M; BITENCOURT DE MORAIS, J. M; DALTO DA ROSA, C. V; DA SILVA SIMÕES, M; COMAR, J. F; DE ALMEIDA CHUFFA, L. G; SEIVA, F. R. F. Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. **Biology Open**, v. 9, n. 3, p. bio047282, 2020.

STRYCHARZ-DUDZIAK M., FOŁTYN S., DWORZAŃSKI J., KIEŁCZYKOWSKA M., MALM M., DROP B., POLZ-DACEWICZ M. Glutathione Peroxidase (GPx) and Superoxide Dismutase (SOD) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV and HPV Coinfection. **Viruses**. 2020 Sep 9;12(9):1008.

SWALI, A., MCMULLEN, S., HAYES, H., GAMBLING, L., MCARDLE, H.J., LANGLEY-EVANS, S.C. Cell cycle regulation and cytoskeletal remodelling are critical processes in the nutritional programming of embryonic development. **PLoS One** 6, p. e23189, 2011.

TANAKA, S; HIKITA H; TATSUMI, T; SAKAMORI, R; NOZAKI, Y; SAKANE, S; SHIODE, Y; NAKABORI, T; SAITO, Y; HIRAMATSU, N; TABATA K; KAWABATA, T; HAMASAKI, M; EGUCHI, H; NAGANO, H; YOSHIMORI, T; TAKEHARA, T. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. **Hepatology**, 64 (6) 2016, pp. 1994-2014.

TANASE, C. P; CODRICI, E; POPESCU, I. D; MIHAI, S; ENCIU, A. M; NECULA, L. G; ALBULESCU, R. Prostate cancer proteomics: Current trends and future perspectives for biomarker discovery. **Oncotarget**, v. 8, n. 11, p. 18497–18512, 13 mar. 2017.

TOSH, D. N., FU, Q., CALLAWAY, C. W., MCKNIGHT, R. A., MCMILLEN, I. C., ROSS, M. G.; DESAI, M. Epigenetics of programmed obesity: alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs. delayed postnatal catch-up growth. **American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 299, n. 5, p. G1023-G1029, 2010.

TREFTS E; GANNON M; WASSERMAN D. H. The liver. **Curr Biol**. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151.

VARGAS R; MARTINS I. P; MATIUSSO C. C. I; CASAGRANDE R. A; ZARA C. B; HUPPES DE SOUZA A. C; HORST W. P; SIEKLIKI T. C; BECKER T. C. A; LUCREDI N. C; COMAR J. F; MALTA A; MATHIAS P. C. F. Protein restriction during lactation causes transgenerational metabolic dysfunction in adult rat offspring. **Front Nutr.** 2023 Jan 10;9:1062116.

VASCONCELLOS R; ALVARENGA E. C; PARREIRA R. C; LIMA S. S; RESENDE R. R. Exploring the cell signalling in hepatocyte differentiation. **Cell Signal** 28: 1773-1788, 2016.

VITHAYATHIL, M. A.; GUGUSHEFF, J. R.; ONG, Z. Y.; LANGLEY-EVANS, S. C.; GIBSON, R. A.; MUHLHAUSLER, B. S. Exposure to maternal cafeteria diets during the suckling period has greater effects on fat deposition and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) gene expression in rodent offspring compared to exposure before birth. **Nutrition and Metabolism**, 15(1), 2018.

WILLIAMS, J. A.; MANLEY, S.; DING, W. X. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. **World J. Gastroenterol.**, 20 (36), 2014, pp. 12908-12933.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2015). **Guideline: Sugars Intake for Adults and Children.** Geneva: World Health Organization. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/en](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en)>. Acesso em: 22 de dezembro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes;** World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.

YE, R.; NI, M.; WANG, M.; LUO, S.; ZHU, G.; CHOW, R.H.; LEE, A.S. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 1 mutation perturbs glucose homeostasis and enhances susceptibility to diet-induced diabetes. **J. Endocrinol.** 2011, 210, 209–217.

YOUNOSSI, Z.; ANSTEE, Q.M.; MARIETTI, M.; HARDY, T.; HENRY, L.; ESLAM, M.; GEORGE, J.; BUGIANESI, E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 2018, 15, 11–20.

ZAPATERINI J. R; FONSECA A. R. B; BIDINOTTO L. T; COLOMBELLI K. T; ROSSI A. L. D; KASS L; JUSTULIN L. A, BARBISAN L. F. Maternal Low-Protein Diet Deregulates DNA Repair and DNA Replication Pathways in Female Offspring

Mammary Gland Leading to Increased Chemically Induced Rat Carcinogenesis in Adulthood. **Front Cell Dev Biol.** 2022 Feb 1;9:756616.

ZHANG, H., MA, J., TANG, K., HUANG, B. Beyond energy storage: roles of glycogen metabolism in health and disease. **The FEBS Journal**, v. 288, n. 12, p. 3772-3783, 2021.

ZHANG, J; GUO, J; YANG, N; HUANG, Y; HU, T; RAO, C. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury. **Cell Death & Disease**, v. 13, n. 12, p. 1051, 2022.

ZHANG, J; NKHATA, K. A; SHAIK, A; WANG, L; LI, L; ZHANG, Y; LU, J. Mouse prostate proteome changes induced by oral pentagalloylglucose treatment suggest targets for cancer chemoprevention. **Current cancer drug targets**, v. 11, n. 7, p. 787–98, set. 2011.

ZHENG, J.; XIAO, X.; ZHANG, Q.; WANG, T.; YU, M.; XU, J. Maternal Low-Protein Diet Modulates Glucose Metabolism and Hepatic MicroRNAs Expression in the Early Life of Offspring. **Nutrients**, v. 27, p.9, 2017.

ZHU W, TANG S, SHEN Z, WANG Y, LIANG L. Growth Hormone Reverses Dyslipidemia in Adult Offspring After Maternal Undernutrition. **Sci Rep** (2017) 7(1):6038.

ZINKHAN EK, YU B, MCKNIGHT R. Uteroplacental Insufficiency Impairs Cholesterol Elimination in Adult Female Growth-Restricted Rat Offspring Fed a High-Fat Diet. **Reprod Sci Thousand Oaks Calif** (2019) 26(9):1173–80.