



Giovana Pereira de Oliveira

**Efeitos da leptina na ingestão alimentar de
descendentes de ratas com alterações
metabólicas e nutricionais**

**Leptin effects on food intake of offspring
from dams with metabolic and nutritional
impairments**

São Paulo

2021

Giovana Pereira de Oliveira

**Efeitos da leptina na ingestão alimentar de
descendentes de ratas com alterações metabólicas e
nutricionais**

**Leptin effects on food intake of offspring from dams
with metabolic and nutritional impairments**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências da
Universidade de São Paulo, para a
obtenção de Título de Mestre em
Ciências, na Área de Fisiologia
Geral.

Orientadora: Profa. Dra. Ana
Carolina Inhasz Kiss

São Paulo

2021

Resumo

Estudos mostram que descendentes de mães diabéticas apresentam alterações na estrutura e função de sistemas envolvidos na regulação do balanço energético. Além do metabolismo materno, sabe-se que a nutrição materna também pode comprometer esses parâmetros na prole. No entanto, os efeitos da associação de ambos os fatores maternos na ingestão alimentar dos descendentes ainda não foram explorados. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão alimentar de descendentes machos e fêmeas de ratas com hiperglicemia moderada e nutrição inadequada durante a prenhez e lactação antes e após a infusão central crônica de leptina. Ratas Sprague-Dawley foram acasaladas e, no dia de prenhez (DP) 0, foram divididas aleatoriamente em 2 grupos experimentais: dieta padrão ou dieta padrão + petiscos, compostos por batata chips e solução de sacarose 1,5% com sabor artificial de frutas vermelhas. No DP 7, ambos os grupos experimentais foram subdivididos em mães normoglicêmicas e mães hiperglicêmicas, pela administração de streptozotocina (STZ, 35mg/kg, i.p.). No dia pós-natal (DPN) 75, 2 machos e 2 fêmeas de cada ninhada foram utilizados e cada um recebeu um tratamento diferente (solução salina ou leptina). Assim, os grupos experimentais foram formados de acordo com o metabolismo materno (normoglicêmico ou hiperglicêmico), dieta materna (ração padrão ou ração padrão mais petiscos), sexo (masculino ou feminino) e tratamento (solução salina ou leptina). No DPN 82, os animais foram submetidos à cirurgia de estereotaxia para implantação de uma cânula no ventrículo lateral cerebral anexada a uma bomba osmótica (Alzet® modelo 2001) que liberou solução salina 0,9% ou leptina (1 µg de leptina por dia a uma taxa de 1 µl / hora por 7 dias consecutivos). O peso corporal e a ingestão alimentar foram monitorados diariamente por 7 dias antes e 7 dias após a cirurgia. No DPN 89, os ratos foram mortos e a implantação da cânula foi avaliada. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética local (Protocolo 1134). O agravamento do quadro de hiperglicemia materna pelo consumo de petiscos modificou o padrão de ingestão alimentar dos descendentes. A presença da hiperglicemia materna durante a prenhez aumentou a ingestão alimentar, sendo que esse aumento foi exacerbado nos descendentes de mães com dieta materna inadequada. A infusão central crônica de leptina reduziu a ingestão alimentar e o peso corpóreo dos animais, sendo

que o efeito anorético foi mais acentuado nos descendentes machos. O metabolismo materno alterado acentuou o efeito da leptina na redução na ingestão alimentar, enquanto o padrão de redução no peso corpóreo dos descendentes foi influenciado pela dieta materna. É importante ressaltar que mesmo um modelo experimental com níveis glicêmicos moderados, associado a um modelo com uma discreta alteração nutricional, resultou em alterações na ingestão alimentar dos descendentes, reforçando a importância do controle glicêmico e nutricional das gestantes para prevenir alterações nos descendentes e, com isso, o efeito transgeracional da obesidade e doenças relacionadas.

Palavras-chave: hiperglicemia; leptina; ingestão alimentar; descendente; nutrição inadequada.

Abstract

There is evidence that offspring from diabetic dams show impairments in the structure and function of the main systems involved in the regulation of energy balance. Besides maternal metabolism, maternal nutrition can also compromise these parameters in the offspring. However, the effects of the association of both maternal factors on offspring food intake have not been explored yet. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of chronic central leptin infusion on food intake of male and female offspring of dams with mild hyperglycemia and snack intake during pregnancy and lactation. Sprague-Dawley rats were mated and on pregnancy day (PD) 0 were randomly divided into 2 experimental groups: standard diet or standard diet + snacks, comprised of potato chips and a red fruit-flavored sucrose syrup (1,5%). On PD 7, both experimental groups were then subdivided into normoglycemic dams and dams that were rendered hyperglycemic by streptozotocin administration (STZ, 35mg/kg, i.p.). On postnatal day (PND) 75, 2 males and 2 females from each litter were used and each received a different treatment (saline solution or leptin). Thus, the offspring experimental groups were formed according to maternal metabolism (normoglycemic or hyperglycemic), maternal diet (standard chow or standard chow plus snacks), sex (male or female) and treatment (saline or leptin). On PND 82, animals underwent a stereotaxy surgery for cannula implantation in the lateral cerebral ventricle attached to an osmotic pump (Alzet® model 2001) that released 0.9% saline solution or leptin (1 µg of leptin per day at a rate of 1 µl / hour for 7 consecutive days). Body weight and food intake were monitored daily for 7 days before and 7 days after surgery. On PND 89, rats were killed, and cannula placement was evaluated. All experimental procedures were approved by the local ethics committee (Protocol 1134). Snack intake aggravated the glucose intolerance of hyperglycemic dams and changed the food intake pattern of the offspring. Maternal hyperglycemia during pregnancy increased offspring food intake, and this increase was more pronounced in the offspring of dams fed with snacks. Leptin chronic central infusion reduced offspring food intake and body weight, and the anorectic effect was more pronounced in males. Leptin effects on offspring food intake were modified by maternal metabolism, with offspring from hyperglycemic dams showing a more pronounced reduction on food intake, while effects on body weight

were influenced by maternal diet. It is important to emphasize that even an experimental model of mild hyperglycemia, associated with a model with a slight nutritional change, resulted in changes in the offspring's food intake, reinforcing the importance of glycemic and nutritional control of pregnant women to prevent metabolic changes in the offspring and, with this, the transgenerational effect of obesity and related diseases.

Key words: *hyperglycemia; leptin; food intake; offspring; snack intake.*

Introdução

O balanço energético é o estado alcançado pelo organismo quando a ingestão energética é equivalente ao seu gasto (Hill et al., 2013) e tem como componentes básicos a obtenção, o gasto e o armazenamento de energia (Hill et al., 2012).

Dada sua grande importância para sobrevivência, a obtenção de energia e nutrientes depende de um sistema complexo de controle. Os principais componentes desse sistema são sensores, do meio externo e interno, que convém informações sobre a disponibilidade e aparência dos alimentos, sabor e cheiro, e estado nutricional do organismo para o sistema nervoso central (SNC) que, por sua vez, as associa ao estado emocional e às preferências alimentares do indivíduo (Zheng & Berthoud, 2008). A ingestão alimentar é o resultado da integração de informações sensoriais e motoras no SNC, visando ao equilíbrio entre a disponibilidade ambiental e as necessidades internas do organismo (Ren & Tao, 2020; Zheng & Berthoud, 2008). O padrão de ingestão alimentar e a quantidade de calorias ingeridas varia ainda de acordo com o sexo do indivíduo (Klump et al., 2017; Simerly, 2002), sendo que as variações cíclicas características do ciclo reprodutivo feminino interferem nesse controle (Asarian & Geary, 2013).

Em animais homeotérmicos endotérmicos, o gasto energético compreende principalmente a taxa metabólica de repouso (TMR), a síntese de tecidos e o gasto de energia relacionado à execução das atividades do organismo. A TMR corresponde ao metabolismo de um indivíduo que não está em atividade e que suporta a manutenção da temperatura corpórea e o funcionamento dos vários sistemas e processos celulares de um organismo (Boron, Walter F., 2016). A energia não direcionada à manutenção básica do organismo, pode ser utilizada para síntese de tecidos e armazenamento de reservas energéticas (Bear, 2017). As demais atividades do indivíduo, como obtenção do alimento, busca de parceiros sexuais, entre outros, também respondem por grande parte do gasto energético diário (Hill et al., 2012).

Quando o organismo se encontra no estado alimentado, a energia é armazenada de duas principais formas: glicogênio e triacilgliceróis. As reservas de glicogênio são encontradas principalmente no fígado e no músculo esquelético, enquanto as reservas de triacilgliceróis são encontradas no tecido adiposo, na forma de gordura. Durante o

jejum entre as refeições, o glicogênio e os triacilgliceróis são degradados para fornecer ao corpo um suprimento contínuo de nutrientes (Bear, 2017).

Diversos hormônios advindos da periferia do organismo fornecem sinais importantes a respeito dos estoques energéticos para o SNC, como, por exemplo, insulina, leptina e grelina (Air et al., 2002; Belgardt & Brüning, 2010). Alterações no balanço energético levam à flutuação na secreção desses hormônios (Galicía-García et al., 2020), fornecendo informações sobre o estado nutricional a curto e longo prazo, relacionadas ao metabolismo e equilíbrio energético (Air et al., 2002). Portanto, o SNC é responsável pela regulação desse balanço energético, integrando sinais químicos e neurais advindos da periferia do organismo, a respeito dos estoques energéticos, e sinais eferentes, que modulam a ingestão e o gasto de energia (Sandoval et al., 2008).

Esse sistema está em equilíbrio quando as reservas energéticas são restituídas na mesma velocidade em que são utilizadas (Bear, 2017; Hill et al., 2012). Caso a ingestão e o armazenamento de energia excedam sua utilização, a quantidade de gordura corporal aumenta, e tal processo pode ser denominado balanço energético positivo. Entretanto, se a ingestão energética não alcançar as demandas corporais adequadas, ocorre perda do tecido adiposo, processo denominado balanço energético negativo (Boron, Walter F., 2016). O equilíbrio energético é tipicamente retratado de maneira estática, indicando que reduções na ingestão e aumento no gasto energético levariam, automaticamente, ao déficit de energia e, portanto, à perda de peso. Entretanto, essa abordagem é simplista, já que a regulação do balanço energético ocorre de forma mais complexa (Hopkins & Blundell, 2016), e o comprometimento desse sistema pode provocar diversos distúrbios metabólicos, tais como o diabete (Roden & Shulman, 2019).

Hábitos de vida de um indivíduo, como a ingestão excessiva de alimentos, combinada com a falta de exercícios, podem ser as causas de distúrbios no balanço energético (Hill et al., 2012; Reynolds et al., 2015). Por exemplo, o consumo de alimentos densos em calorias, altamente palatáveis e ultraprocessados, que aumentou consideravelmente nos últimos anos, pode desregular o balanço energético, levando ao ganho excessivo de peso (Zeltser, 2018).

Além dos hábitos de vida, o período perinatal de um indivíduo é crucial para o funcionamento adequado dos sistemas de controle do balanço energético (Alfaradhi &

Ozanne, 2011). A teoria das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD) sugere que exposições intrauterinas a um ambiente alterado por fatores como distúrbios metabólicos e/ou nutricionais, estresse e infecções estão associadas a um risco aumentado de doenças metabólicas na vida adulta (Alfaradhi & Ozanne, 2011; Gawli et al., 2020). Tais influências durante o desenvolvimento perinatal também podem causar mudanças estruturais permanentes nos indivíduos, como em circuitos neurais e periféricos responsáveis pela manutenção do balanço energético (Zeltser, 2018). Estudos epidemiológicos indicam que a exposição intrauterina a condições metabólicas adversas, como uma nutrição materna inadequada ou distúrbios metabólicos, como o diabetes *mellitus* gestacional (DMG), podem levar a perturbações na regulação do equilíbrio energético do descendente (Agarwal et al., 2018; Spencer, 2012; Taylor & Poston, 2005; Zeltser, 2018).

Dentre os principais distúrbios metabólicos do período perinatal, podemos citar o diabetes, caracterizado por um quadro de hiperglicemia, seja porque a quantidade de insulina produzida é insuficiente ou porque o organismo não responde adequadamente a esse hormônio (Edgerton et al., 2017). De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o diabetes *mellitus* (DM) pode ser classificado em diferentes categorias e, dentre os diversos tipos descritos na literatura, se destacam o DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2) e o DMG. O DM1 ocorre devido à destruição das células beta pancreáticas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina. Já o DM2 ocorre, principalmente, devido à resistência à insulina dos tecidos muscular e adiposo, podendo também ocasionar uma redução progressiva de sua secreção (ADA, 2018). Durante a gestação, o diabetes pode estar presente de duas formas: como diabetes clínico, em gestantes já diagnosticadas com DM1 ou 2 antes da gestação, ou DMG, que se manifesta somente durante a gestação e é diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez (ADA, 2018).

A etiologia do DMG está relacionada a uma alteração patológica de mudanças fisiológicas que ocorrem no organismo materno durante a gestação para atender às demandas energéticas do feto em crescimento. No início da gestação, a sensibilidade à insulina aumenta, promovendo a captação de glicose pelo tecido adiposo e, assim, preparando o organismo para as demandas energéticas da gestação (Cianni et al., 2003). No entanto, à medida em que a gravidez avança, a elevação no nível de hormônios sistêmicos e placentários, como estrógeno, progesterona, leptina, cortisol, lactogênio

placentário e hormônio de crescimento placentário, promovem um estado de resistência à insulina (Catalano et al., 1991). Como resultado, a glicemia é levemente elevada, e a glicose é prontamente transportada através da placenta para favorecer o crescimento fetal. Porém, em algumas gestantes, essa resistência à insulina é exacerbada, levando à elevação da glicemia e resultando no DMG (Plows et al., 2018).

Embora o DMG comumente se resolva com o parto, ele pode ter consequências duradouras tanto para a saúde materna, como maior risco de desenvolver DM2, doenças cardiovasculares (DCV) e obesidade (Alfaradhi & Ozanne, 2011), quanto para a saúde do descendente, acarretando impactos a curto e longo prazo. Devido ao quadro de hiperglicemia materna, a glicose atravessa livremente a placenta e induz o pâncreas fetal a produzir insulina em excesso. A combinação de hiperinsulinemia fetal e hiperglicemia materna leva ao aumento dos estoques de gordura e proteína fetal, que podem causar macrossomia ao nascimento (Muhlhausler et al., 2015). A produção em excesso de insulina fetal também pode alterar a função das células beta pancreáticas em desenvolvimento (Fetita, 2014). A longo prazo, os descendentes de mães com DMG têm maior risco de desenvolver obesidade, DM2, DCV e síndromes metabólicas associadas, o que contribui para um ciclo transgeracional vicioso de obesidade e diabetes que afeta a saúde da população como um todo (Plows et al., 2018).

Com o objetivo de melhorar a compreensão do impacto do DMG nas mães e seus descendentes, diversos modelos animais foram desenvolvidos (Kiss, 2009). Para induzir hiperglicemia em roedores, são utilizados agentes beta-citotóxicos, como a streptozotocina (STZ). De acordo com a dose, via ou linhagem animal utilizada, a administração de STZ pode resultar em quadros de hiperglicemia grave ou moderada nos animais (Kiss, 2009). A hiperglicemia característica do quadro de DMG pode ser reproduzida em roedores pela administração de STZ durante a prenhez (Gelardi, 1988), sendo que, na vida adulta, os animais apresentam glicemia entre 120 e 300 mg/dL, caracterizando um quadro de hiperglicemia moderada (Kiss, 2009). A hiperglicemia moderada observada nesse modelo experimental se correlaciona melhor ao quadro hiperglicêmico que acomete mulheres com DMG e, portanto, pode facilitar a translação dos achados experimentais à clínica (Jawerbaum & White, 2017).

Entretanto, nem todos os efeitos do diabetes em gestantes são replicados em modelos animais. A presença de macrossomia, por exemplo, é uma alteração comum em recém-nascidos de mulheres com diabetes gestacional (Muhlhausler et al., 2015).

No entanto, os estudos experimentais divergem, com alguns obtendo um quadro semelhante aos estudos clínicos (Merzouk, H., 2000, 2001; Merzouk, Hafida, 2002), e outros nos quais não há aumento expressivo de recém-nascidos grandes para a idade de prenhez (Kervran et al., 1978; Kiss, 2012). Esses achados evidenciam a relevância do estudo de modelos experimentais de diabetes no período gestacional, para conhecer os pontos de semelhança e divergência com os achados da clínica, além de possibilitar a melhor compreensão dos seus impactos sobre a prole e possíveis translações para a população humana.

O diabetes materno também pode alterar a ingestão alimentar dos descendentes (Steculorum & Bouret, 2011b). Plagemann (Andreas Plagemann, 2004) coloca que, quando hormônios como leptina e insulina estão presentes em concentrações não fisiológicas durante períodos críticos do desenvolvimento, eles podem causar alterações no desenvolvimento hipotalâmico do descendente. Sabe-se que o diabetes gestacional altera o desenvolvimento de circuitos hipotalâmicos que controlam a ingestão alimentar, afetando não apenas o número de neurônios hipotalâmicos dos descendentes, mas também a densidade das projeções neurais envolvidas na regulação da ingestão alimentar, podendo levar a hiperfagia (Garcia-Vargas et al., 2012; Steculorum & Bouret, 2011b).

A presença de hiperglicemia grave durante a prenhez pode aumentar a expressão de neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado à agouti (AgRP) no hipotálamo dos descendentes e, com isso, contribuir para a hiperfagia (Franke et al., 2005). Outros estudos mostram que descendentes de mães hiperglicêmicas apresentam alterações na densidade de neurônios AgRP e aumento do número de neurônios que produzem proopiomelanocortina (POMC) (Steculorum & Bouret, 2011b), mostrando que a presença de hiperglicemia materna pode alterar permanentemente os sistemas neurais responsáveis pela ingestão alimentar.

Além das alterações metabólicas maternas, a nutrição inadequada durante a gestação também pode agravar as consequências a longo prazo para a saúde do indivíduo. Durante esse período crítico de desenvolvimento, tanto desnutrição quanto supernutrição materna podem causar alterações permanentes no organismo do descendente (Barnes & Ozanne, 2011). A desnutrição materna pode levar à restrição do crescimento intrauterino e, portanto, baixo peso ao nascimento, que também está associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta, como o DM2

(Hales & Barker, 2013). No entanto, nos últimos anos, os estudos têm se voltado cada vez mais para o estudo do impacto da exposição ao excesso de nutrientes durante a gestação e lactação (Muhlhausler, Beverly S., 2013).

Apesar de haver um aumento na demanda energética durante a gestação, as gestantes devem consumir uma dieta balanceada, sendo que o aumento na ingestão alimentar não deve estar 10% acima da ingestão energética recomendada para mulheres não grávidas (Koletzko et al., 2019). No entanto, é comum que a alimentação de mulheres em idade reprodutiva inclua uma alta quantidade de "junk food", ou seja, alimentos com alta densidade energética, mas pobres em nutrientes, além do consumo de carnes processadas, "fast foods" e refrigerantes. Tais comportamentos alimentares podem contribuir para o sobrepeso e obesidade e são prejudiciais para o organismo materno e desenvolvimento fetal (Wen et al., 2009).

Além dos problemas estruturais que podem ser causados por conta do diabetes materno, estudos experimentais mostram que animais nascidos de mães que tiveram acesso a uma dieta rica em açúcar ou gordura também apresentam alterações nas vias hipotalâmicas responsáveis pela ingestão alimentar (Kirk et al., 2009). A exposição fetal à um suprimento calórico elevado, seja de glicose ou gordura, durante janelas críticas de desenvolvimento, resulta em alterações permanentes na estrutura e função dos principais sistemas envolvidos na regulação do balanço energético e da ingestão alimentar (Armitage et al., 2004; Mcmillen et al., 2008; Muhlhausler, B., & Smith, 2009; Muhlhausler, Beverly S., 2013). A supernutrição durante o período fetal pode levar ao crescimento fetal anormal, alterações na adipogênese (Mahizir et al., 2016), hiperinsulinemia e hiperleptinemia perinatal (Plagemann, A. 2011), promovendo também alterações nas vias centrais de controle da ingestão alimentar dos descendentes, resultando em aumento do apetite, da ingestão energética e adiposidade (Ezgi & Kabaran, 2019). Nesse contexto, os modelos animais desempenham um papel fundamental para que sejam esclarecidos os efeitos de alterações nutricionais maternas, identificando janelas críticas de desenvolvimento, com o intuito de desenvolver estratégias de prevenção através de intervenções nutricionais para mães e seus descendentes (Hsu, C. N., & Tain, 2019).

Dentre os diversos modelos animais de supernutrição descritos, o modelo de "high-fat diet" (HFD), com 30-85% das calorias derivadas da gordura, é o mais utilizado (Pinheiro-Castro et al., 2019). Existem diferenças marcantes na composição

das HFD utilizadas, sendo que a quantidade de micro e macronutrientes pode variar, assim como a de gorduras saturadas, o que resulta numa variabilidade significativa entre os estudos. Portanto, o resultado fenotípico de uma prole de mães expostas a HFD durante a prenhez varia com base na composição, tempo e duração do consumo da dieta (Islam & Wilson, 2012; Stott & Marino, 2020).

Por exemplo, descendentes de mães que consomem HFD podem nascer pequenos ou grandes para a idade de prenhez (Jones et al., 2009; Mark et al., 2011), sendo que ambas as condições podem desencadear distúrbios metabólicos na vida adulta. Evidências indicam que a exposição materna a HFD durante o período de prenhez ou lactação também pode desencadear distúrbios metabólicos na prole a longo prazo, como obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina, aumento da adiposidade e dos níveis séricos de triglicérides (Armitage et al., 2004; Ashino et al., 2012; Lemes et al., 2018; Mathias et al., 2014; Lyda Williams et al., 2014). Além disso, condições maternas associadas, como o diabetes, podem agravar o fenótipo observado na prole (L. Williams et al., 2014).

Além da HFD, existem outros modelos de dietas hipercalóricas, tais como a dieta de cafeteria e dietas “junk food”. A dieta de cafeteria consiste no oferecimento de uma seleção de alimentos com alta densidade energética e alto teor de gordura e açúcar, que são regularmente consumidos na população humana, como bolos, biscoitos, batatas fritas e carnes processadas. Esse modelo tem grande relevância, por refletir os hábitos alimentares da sociedade ocidental (Small et al., 2018; Lyda Williams et al., 2014; Zeeni et al., 2015). Os descendentes de ratas que consomem uma dieta de cafeteria normalmente são hiperfágicos, resistentes à insulina, hipertensos e intolerantes à glicose na vida adulta (Nivoit et al., 2009; A. Samuelsson et al., 2015). Já o consumo materno de dietas “junk food”, ou seja, alimentos com alta densidade energética e palatabilidade, leva ao aumento do peso dos descendentes pós-desmame, com efeitos similares ao da dieta de cafeteria, como hiperfagia (Bayol et al., 2007). Em modelos experimentais, a exposição a dietas com alto teor de gordura ou dietas de cafeteria resulta em efeitos deletérios para a prole, incluindo hiperfagia, aumento da adiposidade corporal, níveis elevados de triglicérides, hiperglicemia e resistência à insulina (Ainge et al., 2011; Sampey et al., 2009; Tsan et al., 2021).

Na mesma linha do modelo de dieta de cafeteria, o modelo de petiscos tem chamado atenção atualmente (Hoch et al., 2014), tendo em vista que a ingestão de

petiscos aumentou nas últimas décadas (Slining et al., 2013) e esse modelo mimetiza o hábito da população humana de ingerir alimentos ou bebidas de alta densidade calórica além das refeições regulares (Hess et al., 2016).

Os petiscos têm um fraco efeito sobre a saciedade e, na população humana, não resultam na redução compensatória da ingestão calórica em refeições regulares (Chapelot, 2011; Whybrow et al., 2007). Seu consumo normalmente se refere a alimentos ricos em energia e pobres em nutrientes, com alto teor de sódio, açúcar e/ou gordura (Bellisle, 2014; O'Connor et al., 2015), e que são responsáveis por aumentar a ingestão total de energia (Slining et al., 2013). O consumo de petiscos pode desencadear uma ingestão alimentar hedônica, ou seja, o comer na ausência de fome, o que pode anular o balanço energético homeostático, e, portanto, levar à hiperfagia, a ingestão alimentar além da saciedade (Hans-Rudolf Berthoud, 2011).

Estudos do nosso grupo de pesquisa mostram que ratas hiperglicêmicas que consomem petiscos durante a prenhez e lactação apresentam agravamento do quadro de intolerância à glicose (Martins et al., 2021a). Descendentes de mães que receberam petiscos têm menor quantidade de gordura visceral e peso ao nascer e no desmame, mas não apresentam diferenças no peso corpóreo durante a adolescência, apresentando, portanto, um fenômeno conhecido como “catch-up growth” (Ong et al., 2000). Outras alterações são observadas, tais como, redução no comportamento de ansiedade da prole feminina, alterações na função reprodutiva da prole masculina e menor preferência à sacarose (Martins et al., 2021a). No entanto, os efeitos no balanço energético e na ingestão alimentar dos descendentes ainda não foram investigados nesse modelo experimental.

O balanço energético é controlado principalmente pelo hipotálamo, uma região do SNC que está intimamente associada à regulação de funções básicas como reprodução, temperatura, regulação hormonal e ritmos biológicos (Wilson & Enriori, 2015). Em particular, o núcleo arqueado do hipotálamo (ARC) é crítico para regulação da alimentação e do metabolismo (Myers & Olson, 2012; Timper & Brüning, 2017), sendo que a regulação da homeostase energética envolve uma rede neural interconectada que contém neurônios especializados localizados no ARC, no núcleo ventromedial (VMH), núcleo dorsomedial (DMH), núcleo paraventricular (PVN) e na área hipotalâmica lateral (LHA) (Bouret, 2017).

Existem dois tipos de populações neuronais no ARC responsáveis pela integração de sinais metabólicos hormonais e nutricionais da periferia do organismo. A população neuronal orexígena, responsável pela estimulação da ingestão alimentar, é composta por neurônios que sintetizam NPY e AgRP, enquanto a população neuronal anorexígena, responsável pela diminuição da ingestão alimentar, é representada por neurônios produtores de POMC e o transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART) (Timper & Brüning, 2017).

Esses neurônios recebem sinais da periferia do organismo através de diversos hormônios, como a leptina. A leptina é produzida principalmente no tecido adiposo, mas também pode ser sintetizada em uma variedade de tecidos, incluindo placenta, glândula mamária, ovário, músculo esquelético, estômago e tecido linfóide (Margetic et al., 2002; Park, H. K., & Ahima, 2014). Seus níveis circulantes estão correlacionados à quantidade de gordura corporal do organismo, refletindo o estado dos estoques energéticos de longo prazo, que podem variar de acordo com mudanças na ingestão calórica (Chan et al., 2003; Park, H. K., & Ahima, 2014).

Os efeitos da leptina podem ser exercidos por meio de sua ligação a receptores específicos (LepRs) localizados por todo o SNC, levando à inibição da ingestão alimentar e, portanto, regulando o peso corpóreo e a homeostase energética (Ahima & Osei, 2004). No ARC, a leptina interage com um circuito neural complexo para controlar a ingestão alimentar, ativando populações neuronais anorexígenas (POMC e CART) e inibindo populações orexígenas (AgRP e NPY) (Park, H. K., & Ahima, 2014). A queda nos níveis plasmáticos de leptina estimula a expressão de AgRP e NPY e suprime a de POMC e CART, aumentando, assim, a ingestão alimentar e diminuindo o gasto energético (Cowley et al., 2001). Quando roedores são tratados com leptina, tanto a administração intracerebroventricular (ICV) quanto intraperitoneal reduzem a ingestão alimentar (Clegg et al., 2003; Kanoski et al., 2011; Riedman, 1997; Seeley, R. J., 1996; Wetzler et al., 2005). Descendentes de mães hiperglicêmicas (Ortega-Senovilla et al., 2011) e com acesso a diversos tipos de dietas, como cafeteria, HFD e outras, apresentam alterações nos níveis de leptina (Glavas et al., 2010). No entanto, não se sabe se essas alterações podem modificar o controle da ingestão alimentar em um modelo experimental no qual ambos os fatores maternos estão presentes.

Apesar de vários estudos mostrarem o impacto do diabetes materno e da dieta materna inadequada para os descendentes em uma série de parâmetros, os efeitos da

combinação de ambos no controle da ingestão alimentar dos descendentes ainda não foram explorados. Como já colocado anteriormente, evidências mostram que tanto a hiperglicemia quanto a nutrição materna inadequada podem levar a alterações nos circuitos neurais responsáveis pela ingestão alimentar dos descendentes (Gawli et al., 2020), e essa alteração pode estar diretamente relacionada à maior incidência de obesidade e doenças metabólicas na prole (Dearden & Ozanne, 2015). Além disso, estudos do nosso grupo de pesquisa mostram que a infusão central crônica de insulina reduz a ingestão alimentar em descendentes de ratas com hiperglicemia moderada de forma mais acentuada que em descendentes de mães normoglicêmicas (Oliveira et al., 2018), sugerindo que a resposta central a outros hormônios, como a leptina, também possa estar alterada.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ingestão alimentar de descendentes machos e fêmeas de ratas com hiperglicemia moderada e nutrição inadequada durante a prenhez e lactação, antes e após a infusão central crônica de leptina. Nossa hipótese é que o agravamento do quadro de hiperglicemia materna, proporcionado pelo consumo de petiscos, irá modificar o padrão de ingestão alimentar dos descendentes de maneira mais pronunciada do que o observado até o momento nos estudos nos quais os fatores maternos foram estudados de forma isolada. Além disso, esperamos que a infusão central de leptina reduza a ingestão alimentar em todos os animais, mas que essa resposta anorética seja mais acentuada nos descendentes de mães hiperglicêmicas com dieta inadequada, e que machos e fêmeas respondam de maneira distinta.

Conclusões

1. O agravamento do quadro de hiperglicemia materna pelo consumo de petiscos modificou o padrão de ingestão alimentar dos descendentes.
2. A presença da hiperglicemia materna durante a prenhez aumentou a ingestão alimentar dos descendentes, sendo que esse aumento foi mais exacerbado nos descendentes de mães com dieta materna inadequada.
3. A infusão central crônica de leptina reduziu a ingestão alimentar e o peso corpóreo dos animais, sendo que o efeito anorético foi mais acentuado nos descendentes machos.
4. O metabolismo materno alterado acentuou o efeito da leptina na redução na ingestão alimentar, enquanto o padrão de redução no peso corpóreo dos descendentes foi influenciado pela dieta materna.

Referências Bibliográficas

- Abizaid, A., Kyriazis, D., & Woodside, B. (2004). Effects of leptin administration on lactational infertility in food-restricted rats depend on milk delivery. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 286(1 55-1), 217–225. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00128.2003>
- ADA. (2018). 2. *Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes*. 41(January), 13–27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- Agarwal, P., Morriseau, T. S., Kereliuk, S. M., Christine, A., Wicklow, B. A., Dolinsky, V. W., Agarwal, P., Morriseau, T. S., Kereliuk, S. M., Christine, A., Wicklow, B. A., & Dolinsky, V. W. (2018). Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences Maternal obesity , diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 0(0), 71–101. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109>
- Ahima, R. S., & Osei, S. Y. (2004). Leptin signaling. *Physiology and Behavior*, 81(2), 223–241. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.014>
- Ainge, H., Thompson, C., Ozanne, S. E., & Rooney, K. B. (2011). A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *International Journal of Obesity*, 35(3), 325–335. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.149>
- Air, E. L., Benoit, S. C., Clegg, D. J., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2002). Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. *Endocrinology*, 143(6), 2449–2452. <https://doi.org/10.1210/endo.143.6.8948>
- Alfaradhi, M. Z., & Ozanne, S. E. (2011). *Developmental programming in response to maternal overnutrition*. 2(June), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00027>
- Armitage, J. A., Khan, I. Y., Taylor, P. D., Nathanielsz, P. W., & Poston, L. (2004). *Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance : how strong is the evidence from experimental models in mammals ?* 2, 355–377. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.072009>
- Asarian, L., & Geary, N. (2013). Sex differences in the physiology of eating. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*,

- 305(11). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00446.2012>
- Ashino, N. G., Saito, K. N., Souza, F. D., Nakutz, F. S., Roman, E. A., Velloso, L. A., Torsoni, A. S., & Torsoni, M. A. (2012). Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(4), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.011>
- Barnes, S. K., & Ozanne, S. E. (2011). Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 106(1), 323–336. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.005>
- Bayol, A., Farrington, S. J., & Stickland, N. C. (2007). A maternal ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for ‘junk food’ and a greater propensity for obesity in rat offspring. 44, 843–851. <https://doi.org/10.1017/S0007114507812037>
- Bear. (2017). Neurociências de Bear. In *Psicologia e Sociedade* (Vol. 25, Issue 3).
- Belgardt, B. F., & Brüning, J. C. (2010). CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212, 97–113. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05799.x>
- Bellisle, F. (2014). Meals and snacking, diet quality and energy balance. *Physiology and Behavior*, 134(C), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.03.010>
- Boron, Walter F., and E. L. B. (2016). Medical Physiology. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- Bouret, S. G. (2017). *Development of Hypothalamic Circuits That Control Food Intake and Energy Balance*. (R. B. S. Harris (ed.); pp. 135–154). <https://doi.org/10.1201/9781315120171-7>
- Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Roman, N. M., Amini, S. B., & Sims, E. A. H. (1991). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(6), 1667–1672. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90012-G](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90012-G)
- Chan, J. L., Heist, K., DePaoli, A. M., Veldhuis, J. D., & Mantzoros, C. S. (2003). The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1409–1421. <https://doi.org/10.1172/JCI200317490>
- Chapelot, D. (2011). The role of snacking in energy balance: A biobehavioral approach

- 1,2. *Journal of Nutrition*, 141(1), 158–162. <https://doi.org/10.3945/jn.109.114330>
- Chen, H., Simar, D., & Morris, M. J. (2009). Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: Interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS ONE*, 4(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006259>
- Cianni, G. Di, Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., & Prato, S. Del. (2003). *Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes*. July 2002, 259–270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.390>
- Clegg, D. J., Brown, L. M., Woods, S. C., & Benoit, S. C. (2006). *Gonadal Hormones Determine Sensitivity to Central Leptin and Insulin*.
- Clegg, D. J., Riedy, C. A., Smith, K. A. B., Benoit, S. C., & Woods, S. C. (2003). Differential sensitivity to central leptin and insulin in male and female rats. *Diabetes*, 52(3), 682–687. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.682>
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D., Cerda, M. G., Low, M. J., & Gene, Â. (2001). *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. 411(May).
- Dearden, L., & Balthasar, N. (2014). Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding. *Endocrinology*, 155(6), 2144–2154. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1131>
- Dearden, L., & Ozanne, S. E. (2015). Early life origins of metabolic disease: Developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 39, 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.08.001>
- Edgerton, D. S., Kraft, G., Smith, M., Farmer, B., Williams, P. E., Coate, K. C., Printz, R. L., Brien, R. M. O., & Cherrington, A. D. (2017). *Insulin 's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion*. 2(6), 1–14.
- Ezgi, Ş., & Kabaran, S. (2019). *Maternal Obesity , Maternal Overnutrition and Fetal Programming : Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders*. 419–427. <https://doi.org/10.2174/1389202920666191030092225>
- Fahrenkrog, S., Harder, T., Stolaczyk, E., Melchior, K., Franke, K., Dudenhausen, J. W., & Plagemann, A. (2004). Cross-Fostering to Diabetic Rat Dams Affects Early

- Development of Mediobasal Hypothalamic Nuclei Regulating Food Intake, Body Weight, and Metabolism. *Journal of Nutrition*, 134(3), 648–654. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.648>
- Fetita, L. (2014). *REVIEW: Consequences of Fetal Exposure to Maternal*. 91(June), 3718–3724. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0624>
- Franke, K., Harder, T., Aerts, L., Melchior, K., Fahrenkrog, S., Rodekamp, E., Ziska, T., Van Assche, F. A., Dudenhausen, J. W., & Plagemann, A. (2005). “Programming” of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Research*, 1031(2), 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.11.006>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Garcia-Vargas, L., Addison, S. S., Nistala, R., Kurukulasuriya, D., & Sowers, J. R. (2012). Gestational Diabetes and the Offspring: Implications in the Development of the Cardiorenal Metabolic Syndrome in Offspring. *Cardiorenal Medicine*, 2(2), 134–142. <https://doi.org/10.1159/000337734>
- Gawli, K., Gawli, D., Filip, M., & Przegali, E. (2020). *Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health*. 0(0), 1–17. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa020>
- Gelardi, N. L. (1988). *Maternal Hyperglycemia in Pregnant Rats: Its Effect on Growth and Carbohydrate Metabolism in the Offspring*. 1146–1151.
- Glavas, M. M., Kirigiti, M. A., Xiao, X. Q., Enriori, P. J., Fisher, S. K., Evans, A. E., Grayson, B. E., Cowley, M. A., Smith, M. S., & Grove, K. L. (2010). Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet. *Endocrinology*, 151(4), 1598–1610. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1295>
- Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2013). *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis* * , y. i, 1215–1222. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt133>
- Hans-Rudolf Berthoud. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who’s the boss? *Bone*, 23(1), 1–7.

- <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>. Metabolic
- Hess, J. M., Jonnalagadda, S. S., & Slavin, J. L. (2016). What is a snack, why do we snack, and how can we choose better snacks? A review of the definitions of snacking, motivations to snack, contributions to dietary intake, and recommendations for improvement. *Advances in Nutrition*, 7(3), 466–475. <https://doi.org/10.3945/an.115.009571>
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2013). *Obesity and Weight Management*. August, 111–115. <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.02.111>
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., Peters, J. C., Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2012). *Energy Balance and Obesity Energy Balance: Definitions*. 126–132. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213>
- Hoch, T., Pischetsrieder, M., & Hess, A. (2014). Snack food intake in ad libitum fed rats is triggered by the combination of fat and carbohydrates. *Frontiers in Psychology*, 5(MAR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00250>
- Hopkins, M., & Blundell, J. E. (2016). *Energy balance , body composition , sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity*. 1615–1628. <https://doi.org/10.1042/CS20160006>
- Hsu, C. N., & Tain, Y. L. (2019). *The Good , the Bad , and the Ugly of Pregnancy*.
- Islam, M. S., & Wilson, R. D. (2012). *Experimentally Induced Rodent Models of Type 2 Diabetes*. 933. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-068-7>
- Jawerbaum, A., & White, V. (2017). Review on intrauterine programming : Consequences in rodent models of mild diabetes and mild fat overfeeding are not mild. *Placenta*, 52, 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.009>
- Jones, H. N., Woollett, L. A., Barbour, N., Prasad, P. D., Powell, T. L., & Jansson, T. (2009). High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(1), 271–278. <https://doi.org/10.1096/fj.08-116889>
- Kahraman, S., Dirice, E., De Jesus, D. F., Hu, J., & Kulkarni, R. N. (2014). Maternal insulin resistance and transient hyperglycemia impact the metabolic and endocrine phenotypes of offspring. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 307(10), E906–E918. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00210.2014>
- Kanoski, S. E., Hayes, M. R., Greenwald, H. S., Fortin, S. M., Gianessi, C. A., Gilbert,

- J. R., & Grill, H. J. (2011). Hippocampal leptin signaling reduces food intake and modulates food-related memory processing. *Neuropsychopharmacology*, *36*(9), 1859–1870. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.70>
- Kervran, A., Guillaume, M., & Jost, A. (1978). *Diabetologia*. *393*, 387–393.
- Kirk, S. L., Samuelsson, A. M., Argenton, M., Dhonye, H., Kalamatianos, T., Poston, L., Taylor, P. D., & Coen, C. W. (2009). Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS ONE*, *4*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005870>
- Kiss, A. C. I. et al. (2009). *Diabetology & Metabolic Syndrome Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes*. *7*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-1-21>
- Kiss, A. C. I. et al. (2012). Impact of maternal mild hyperglycemia on maternal care and offspring development and behavior of Wistar rats. *Physiology and Behavior*, *107*(3), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.08.001>
- Klein, M. O., MacKay, H., Edwards, A., Park, S. Bin, Kiss, A. C. I., Felicio, L. F., & Abizaid, A. (2018). POMC and NPY mRNA expression during development is increased in rat offspring brain from mothers fed with a high fat diet. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *64*, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.03.004>
- Klump, K. L., Culbert, K. M., & Sisk, C. L. (2017). Sex Differences in Binge Eating: Gonadal Hormone Effects Across Development. *Annual Review of Clinical Psychology*, *13*(March), 183–207. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045309>
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., Goudoever, J. B. Van, & Waard, M. De. (2019). *Europe PMC Funders Group Nutrition during pregnancy, lactation, and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the EarlyNutrition Project recommendations*. *74*(2), 93–106. <https://doi.org/10.1159/000496471.Nutrition>
- Lemes, S. F., de Souza, A. C. P., Payolla, T. B., Versutti, M. D., de Fátima da Silva Ramalho, A., Mendes-da-Silva, C., Souza, C. M., Milanski, M., Torsoni, A. S., & Torsoni, M. A. (2018). Maternal Consumption of High-fat Diet in Mice Alters Hypothalamic Notch Pathway, NPY Cell Population and Food Intake in Offspring. *Neuroscience*, *371*, 1–15.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.043>
- Mahizir, D., Briffa, J. F., Hryciw, D. H., Wadley, G. D., Moritz, K. M., & Wlodek, M. E. (2016). Maternal obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk. *Molecular Nutrition and Food Research*, *60*(1), 8–17. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500289>
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G., & Hill, R. A. (2002). Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity*, *26*(11), 1407–1433. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802142>
- Maria, A., Alini, V., Eduardo, S., Mandarin-de-lacerda, C. A., & Mandarin-de-lacerda, C. A. (2012). *Maternal High-Fat Diet Programs for Metabolic Disturbances in Offspring despite Leptin Sensitivity*. 272–284. <https://doi.org/10.1159/000336377>
- Mark, P. J., Sisala, C., Connor, K., Patel, R., Lewis, J. L., Vickers, M. H., Waddell, B. J., & Sloboda, D. M. (2011). A maternal high-fat diet in rat pregnancy reduces growth of the fetus and the placental junctional zone, but not placental labyrinth zone growth. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, *2*(1), 63–70. <https://doi.org/10.1017/S2040174410000681>
- Martins, M. G., Cruz, A. G. da, Oliveira, G. P. de, Woodside, B., Horta-Júnior, J. de A. de C. e., & Kiss, A. C. I. (2021a). Effects of snack intake during pregnancy and lactation on reproductive outcome in mild hyperglycemic rats. *Physiology and Behavior*, *240*(April). <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113544>
- Martins, M. G., Cruz, A. G. da, Oliveira, G. P. de, Woodside, B., Horta-Júnior, J. de A. de C. e., & Kiss, A. C. I. (2021b). Effects of snack intake during pregnancy and lactation on reproductive outcome in mild hyperglycemic rats. *Physiology & Behavior*, *240*(July), 113544. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113544>
- Massa, M. G., & Correa, S. M. (2020). *Sexes on the Brain: Sex as Multiple Biological Variables in the Neuronal Control of Feeding*. 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165840.Sexes>
- Mathias, J. R., Dodd, M. E., Walters, K. B., Yoo, S. K., Erik, A., & Huttenlocher, A. (2014). Rat Maternal Obesity and High Fat Diet Program Offspring Metabolic Syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *211*(3), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.025.Rat>
- Mcmillen, I. C., Maclaughlin, S. M., Muhlhausler, B. S., Gentili, S., Duffield, J. L., &

- Morrison, J. L. (2008). *Developmental Origins of Adult Health and Disease : The Role of Periconceptual and Foetal Nutrition.* 82–89. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00188.x>
- Mela, V., Díaz, F., Gertler, A., Solomon, G., Argente, J., Viveros, M. P., & Chowen, J. A. (2012). Neonatal Treatment with a Pegylated Leptin Antagonist has a Sexually Dimorphic Effect on Hypothalamic Trophic Factors and Neuropeptide Levels. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(5), 756–765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02279.x>
- Merzouk, H., et al. (2000). *Time course of changes in serum glucose , insulin , lipids and tissue lipase activities in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes.* December 2015. <https://doi.org/10.1042/CS19990109>
- Merzouk, H., et al. (2001). Age-related changes in cholesterol metabolism in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal Lipid Research*, 42(7), 1152–1159. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)31606-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31606-0)
- Merzouk, Hafida, et al. (2002). *Age-Related Changes in Fatty Acids in Obese Offspring of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.*
- Muhlhausler, B., & Smith, S. R. (2009). Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(2), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.10.006>
- Muhlhausler, Beverly S., et al. (2013). *Pregnancy , obesity and insulin resistance : maternal overnutrition and the target windows of fetal development.* 15(1), 25–36. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0029>
- Muhlhausler, B. S., Gugusheff, J. R., Ong, Z. Y., & Vithayathil, M. A. (2015). *Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review.* <https://doi.org/10.1159/000371628>
- Myers, M. G., & Olson, D. P. (2012). Central nervous system control of metabolism. *Nature*, 491(7424), 357–363. <https://doi.org/10.1038/nature11705>
- Nivoit, P., Morens, C., Assche, F. A. Van, & Jansen, E. (2009). *Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia , adiposity and insulin resistance.* 1133–1142. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1316-9>
- O'Connor, L., Brage, S., Griffin, S. J., Wareham, N. J., & Forouhi, N. G. (2015). The cross-sectional association between snacking behaviour and measures of adiposity: The Fenland Study, UK. *British Journal of Nutrition*, 114(8), 1286–

1293. <https://doi.org/10.1017/S000711451500269X>
- Oliveira, G. P., Martins, M. G., Cruz, A. G., & Kiss, A. C. I. (2018). Efeitos da infusão central crônica de insulina na ingestão alimentar de descendentes de ratas com hiperglicemia moderada. *In: XLI Reunião Anual Da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento - SBNeC, 2018, 2018, Santos, SP. Anais Da XLI Reunião.*
- Ong, K. K. L., Ahmed, M. L., Emmett, P. M., Preece, M. A., & Dunger, D. B. (2000). *Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study.* 967–971.
- Ortega-Senovilla, H., Schaefer-Graf, U., Meitzner, K., Abou-Dakn, M., Graf, K., Kintscher, U., & Herrera, E. (2011). Gestational diabetes mellitus causes changes in the concentrations of adipocyte fatty acid-binding protein and other adipocytokines in cord blood. *Diabetes Care, 34*(9), 2061–2066. <https://doi.org/10.2337/dc11-0715>
- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2014). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Bone, 23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>. Physiology
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition.* Elsevier Science. <https://books.google.com.br/books?id=4OBQ8wpK0usC>
- Pinheiro-Castro, N., Silva, L. B. A. R., Novaes, G. M., & Ong, T. P. (2019). *Hypercaloric Diet-Induced Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders in Experimental Models.* 149–161. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-12668-1>
- Plagemann, A. (2011). Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Human Development, 87*(11), 743–747. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.018>
- Plagemann, Andreas. (2004). “Fetal programming” and “functional teratogenesis”: On epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *Journal of Perinatal Medicine, 32*(4), 297–305. <https://doi.org/10.1515/JPM.2004.055>
- Plagemann, Andreas, Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rittel, F., Rohde, W., & Dörner, G. (1998). Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *NeuroReport, 9*(18), 4069–4073.

- <https://doi.org/10.1097/00001756-199812210-00012>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). *The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus*. 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Ren, C., & Tao, Q. (2020). *Neural Circuits Underlying Innate Fear BT - Neural Circuits of Innate Behaviors*. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7086-5_1
- Reynolds, C. M., Gray, C., Li, M., Segovia, S. A., & Vickers, M. H. (2015). *in Later Life*. 8090–8111. <https://doi.org/10.3390/nu7095384>
- Riedman, J. E. M. F. (1997). *Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice*. 94(August), 8878–8883.
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., Newgard, C. B., & Makowski, L. (2009). Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. *Obesity*, 19(6), 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
- Samuelsson, A. M., Matthews, P. A., Jansen, E., Taylor, P. D., & Poston, L. (2013). Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring. *Frontiers in Physiology*, 4 FEB(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00014>
- Samuelsson, A., Matthews, P. A., Argenton, M., Christie, M. R., McConnell, J. M., Jansen, E. H. J. M., Piersma, A. H., Ozanne, S. E., Twinn, D. F., Remacle, C., Rowlerson, A., Poston, L., & Taylor, P. D. (2015). *Diet-Induced Obesity in Female Mice Leads to Offspring and Insulin Resistance A Novel Murine Model of Developmental Programming*. 383–393. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101477>
- Sandoval, D., Cota, D., & Seeley, R. J. (2008). *The Integrative Role of CNS Fuel-Sensing Mechanisms in Energy Balance and Glucose Regulation*. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.120806.095256>
- Seeley, R. J., et al. (1996). *Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but not obese Zucker rats*. 28, 664–668.
- Simerly, R. B. (2002). Wired for reproduction: Organization and development of

- sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 507–536. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142745>
- Slining, M. M., Mathias, K. C., & Popkin, B. M. (2013). Trends in food and beverage sources among US children and adolescents: 1989-2010. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(12), 1682–1694. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.06.001>.Trends
- Small, L., Brandon, A. E., Turner, N., & Cooney, G. J. (2018). Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: What have high-fat and high-calorie diets revealed? *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 314(3), E251–E265. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00337.2017>
- Spencer, S. J. (2012). *Early Life Programming of Obesity : The Impact of the Perinatal Environment on the Development of Obesity and Metabolic Dysfunction in the Offspring* . 61 3, 55–68.
- Steculorum, S. M., & Bouret, S. G. (2011a). Maternal diabetes compromises the organization of hypothalamic feeding circuits and impairs leptin sensitivity in offspring. *Endocrinology*, 152(11), 4171–4179. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1279>
- Steculorum, S. M., & Bouret, S. G. (2011b). *Maternal Diabetes Compromises the Organization of Hypothalamic Feeding Circuits and Impairs Leptin Sensitivity in Offspring*. 152(November), 4171–4179. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1279>
- Stott, N. L., & Marino, J. S. (2020). *High Fat Rodent Models of Type 2 Diabetes : From Rodent to Human*.
- Sun, B., Purcell, R. H., Terrillion, C. E., Yan, J., Moran, T. H., & Tamashiro, K. L. K. (2012). Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. *Diabetes*, 61(11), 2833–2841. <https://doi.org/10.2337/db11-0957>
- Tamashiro, K. L. K., Terrillion, C. E., Hyun, J., Koenig, J. I., & Moran, T. H. (2009). Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes*, 58(5), 1116–1125. <https://doi.org/10.2337/db08-1129>
- Taylor, P. D., & Poston, L. (2005). *Developmental programming of obesity in mammals*. 287–298. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.032854>
- Timper, K., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and

- energy homeostasis: Pathways to obesity. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(6), 679–689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Tsan, L., Décarie-Spain, L., Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2021). Western Diet Consumption During Development: Setting the Stage for Neurocognitive Dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, 15(February), 1–28. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.632312>
- Vickers, M. H., Clayton, Z. E., Yap, C., & Sloboda, D. M. (2011). Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*, 152(4), 1378–1387. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1093>
- Wen, L. M., Simpson, J. M., Baur, L. A., Rissel, C., & Flood, V. M. (2009). Family Functioning and Obesity Risk Behaviors: Implications for Early Obesity Intervention. *Obesity*, 19(6), 1252–1258. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.285>
- Wetzler, S., Jean-Joseph, G., Even, P., Tomé, D., & Larue-Achagiotis, C. (2005). Acute third ventricular administration of leptin decreases protein and fat in self-selecting rats. *Behavioural Brain Research*, 159(1), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.10.008>
- Whybrow, S., Mayer, C., Kirk, T. R., Mazlan, N., Stubbs, R. J., Terry, R., Mazlan, N. I. K., & Effects, R. J. S. (2007). Diet and Physical Activity Effects of Two Weeks 'Mandatory Snack Consumption on Energy Intake and Energy Balance. *Energy*, 15(3).
- Williams, L., Seki, Y., Vuguin, P. M., & Charron, M. J. (2014). Animal models of in utero exposure to a high fat diet: A review. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 507–519. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.006>
- Williams, Lyda, Seki, Y., Vuguin, P. M., & Charron, M. J. (2014). Biochimica et Biophysica Acta Animal models of in utero exposure to a high fat diet : A review ☆. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 507–519. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.006>
- Wilson, J. L., & Enriori, P. J. (2015). Molecular and Cellular Endocrinology A talk between fat tissue , gut , pancreas and brain to control body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.08.022>
- Woodside, B., Budin, R., Wellman, M. K., & Abizaid, A. (2012). Many mouths to feed: The control of food intake during lactation. *Frontiers in Neuroendocrinology*,

33(3), 301–314. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.002>

Zeeni, N., Hani, C. D., & Wissam, D. (2015). Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research*, 64(7), 501–512. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0831-z>

Zeltser, L. M. (2018). feeding behaviour. *Nature Publishing Group*, 19(5), 302–316. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.23>

Zheng, H., & Berthoud, H. R. (2008). Neural systems controlling the drive to eat: Mind versus metabolism. *Physiology*, 23(2), 75–83. <https://doi.org/10.1152/physiol.00047.2007>