

UNIVERSIDADE SANTO AMARO – UNISA
Curso de Nutrição

Aline Henrique

**Impacto da obesidade materna nas alterações epigenéticas em
crianças**

São Paulo

2024

Aline Henrique

**Impacto da obesidade materna nas alterações epigenéticas em
crianças**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Nutrição da Universidade de Santo
Amaro como requisito parcial para a obtenção do
título Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Tiekko Kato

São Paulo

2024

H448i

Henrique, Aline

Impacto da obesidade materna nas alterações epigenéticas em crianças / Aline Henrique. – São Paulo, 2024.

26 p. : il., color..

Orientador: Profª. Dra. Juliana Tieko Kato.

TCC Graduação. (Curso Superior em Nutrição) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Obesidade materna. 2. Epigenética. 3. Doenças metabólicas. I. Kato, Juliana Tieko. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.398

CURSO DE NUTRIÇÃO
AValiação DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO PELO ORIENTADOR

Aluno: _____ RA: _____

Orientador: _____

CRITÉRIOS	PONTOS OBTIDOS
Quanto aos aspectos formais	
Redação conforme normas de apresentação de trabalho científico (0,5)	
Domínio das habilidades que envolvem a escrita (linguagem, clareza e objetividade) (1,0)	
Utilização de terminologia científica profissional (0,5)	
Quanto ao conteúdo do projeto/TCC	
Relevância da temática abordada (0,5)	
Planejamento metodológico (coerência entre a problematização, temáticas abordadas, procedimentos metodológicos e bibliografias) (1,0)	
Domínio de conhecimentos científicos (1,0)	
Fontes bibliográficas atualizadas (0,5)	
Quanto às orientações	
Interesse do aluno em aprofundar conhecimentos relativos à temática do TCC (1,0)	
Assiduidade e pontualidade (1,0)	
Entrega dos materiais no prazo combinado (1,0)	
Nota Final	

Assinatura do Orientador: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 1: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 1: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 2: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 2: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Juliana Tieko Kato, por aceitar conduzir o meu trabalho com paciência e maestria.

A todas as professoras do curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro, pela excelência da qualidade técnica de cada uma, pela resiliência e pelo amor a profissão.

Deixo um agradecimento especial a meu esposo Francisco Oton e aos meus filhos, João Victor Henrique Limão e Maria Helena Henrique Limão, por todo apoio, compreensão e paciência demonstrada ao longo de toda a minha trajetória.

Ao meu pai Marcelo Henrique, minha vó Vilma Tereza Henrique e minha irmã Giovanna Henrique, que estiveram ao meu lado, me apoiando durante os últimos anos.

As minhas amigas que levarei para a vida, Andrea Brito, Danielle Carvalho e Sueli Dantas, por serem minhas parceiras e por me motivarem todos os dias nos últimos 4 anos.

RESUMO

A obesidade materna tem sido associada a alterações metabólicas transgeracionais, sendo um fator de risco para condições como diabetes tipo 2, obesidade infantil e síndrome metabólica em seus descendentes. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar e sintetizar a literatura científica sobre o impacto da obesidade e da má nutrição maternas no risco aumentado de desenvolvimento de condições metabólicas crônicas na prole, destacando os mecanismos epigenéticos e as modificações no DNA que contribuem para essa predisposição. É uma revisão narrativa da literatura que abrange estudos de 2012 a 2024, focando em obesidade materna, diabetes gestacional, alterações na metilação do DNA e doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). A análise crítica relaciona os achados aos objetivos da pesquisa. Os estudos revisados indicam que a obesidade materna está associada a alterações epigenéticas, como hipermetilação do DNA em genes relacionados ao metabolismo. Essas alterações epigenéticas podem programar a susceptibilidade dos descendentes a doenças metabólicas ao longo da vida. Por exemplo, foi observado que uma dieta rica em gordura pode causar hipermetilação no fígado da prole, contribuindo para o aumento do risco de síndrome metabólica transgeracional, com efeitos persistindo por até três gerações, mesmo com dietas normais em gestações futuras. Intervenções dietéticas durante a gestação, especialmente dietas de baixo índice glicêmico, podem atenuar os impactos negativos, demonstrando potencial para melhorar os resultados metabólicos em descendentes. Além disso, deficiências nutricionais e excessos durante a gravidez têm efeitos adversos, aumentando o risco de DCNTs e ressaltando a importância de uma nutrição adequada no período gestacional. Embora a quantidade e a qualidade dos estudos disponíveis sejam limitadas, os achados desta revisão narrativa indicam uma possível associação entre a obesidade, doenças metabólicas crônicas durante a gravidez e as alterações epigenéticas na prole. Orientações dietéticas individualizadas e o acompanhamento nutricional adequado despontam como estratégias fundamentais para minimizar os impactos adversos do ambiente intrauterino. Ainda assim, são necessários estudos mais robustos e metodologicamente bem delineados para estabelecer uma relação mais clara entre os fatores maternos e os desfechos metabólicos nos descendentes.

Palavras-chave: Obesidade Materna, Epigenética, Doenças Metabólicas

ABSTRACT

Maternal obesity has been associated with transgenerational metabolic alterations, representing a risk factor for conditions such as type 2 diabetes, childhood obesity, and metabolic syndrome in offspring. Thus, the aim of this study is to analyze and synthesize scientific literature on the impact of maternal obesity and malnutrition on the increased risk of developing chronic metabolic conditions in offspring, highlighting the epigenetic mechanisms and DNA modifications contributing to this predisposition. This is a narrative literature review covering studies from 2012 to 2024, focusing on maternal obesity, gestational diabetes, DNA methylation changes, and non-communicable chronic diseases (NCDs). The critical analysis relates the findings to the research objectives. The reviewed studies indicate that maternal obesity is associated with epigenetic changes, such as DNA hypermethylation in metabolism-related genes. These epigenetic alterations can program offspring susceptibility to metabolic diseases throughout life. As an example, a high-fat diet has been shown to cause hypermethylation in the liver of offspring, contributing to an increased risk of transgenerational metabolic syndrome, with effects persisting for up to three generations, even with normal diets in future pregnancies. Dietary interventions during pregnancy, particularly low-glycemic-index diets, may mitigate negative impacts, showing potential to improve metabolic outcomes in offspring. Additionally, nutritional deficiencies and excesses during pregnancy have adverse effects, increasing the risk of NCDs and underscoring the importance of proper nutrition during the gestational period. Although the quantity and quality of available studies is limited, the findings of this narrative review indicate a possible association between maternal obesity, chronic metabolic diseases during pregnancy, and epigenetic changes in offspring. Individualized dietary guidance and adequate nutritional monitoring emerge as key strategies to minimize the adverse impacts of the intrauterine environment. Nevertheless, more robust and methodologically well-designed studies are needed to establish a clearer relationship between maternal factors and metabolic outcomes in offspring.

Keywords: Maternal Obesity, Epigenetics, Metabolic Diseases

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	14
3 METODOLOGIA	14
3.1 Tipo de estudo	14
3.2 Procedimentos Metodológicos	14
3.2.1 Definição dos critérios de Inclusão	14
3.2.2 Estratégias de busca	14
3.2.3. Seleção dos Estudos	15
3.2.4. Discussão dos resultados	15
4 DESENVOLVIMENTO	15
4.1 Obesidade e alterações epigenéticas	15
4.1.1 Diabetes mellitus gestacional e obesidade	15
4.1.2 Obesidade e Intervenções Dietéticas com Baixo Índice Glicêmico	18
4.1.3 Super nutrição / desnutrição e a baixa ingestão de vitaminas	20
5 CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A nutrição materna e paterna antes da concepção é, atualmente, reconhecida como um fator importante para a saúde futura dos filhos, influenciando significativamente o risco de desenvolvimento de doenças crônicas por meio da epigenética¹. A exposição materna a fatores alimentares durante o desenvolvimento embrionário pode, por exemplo, afetar o fenótipo de seus descendentes e aumentar o risco de desenvolver doenças crônicas ao longo da vida².

Além da nutrição pré-concepcional, a alimentação e o estado de saúde da mãe durante a gestação também devem ser considerados, pois exercem uma influência significativa no desenvolvimento fetal e no metabolismo do recém-nascido, afetando a predisposição para doenças crônicas na vida adulta. Esta relação direta entre saúde materna e desenvolvimento fetal destaca a importância de práticas nutricionais adequadas no período gestacional como um mecanismo preventivo contra doenças metabólicas futuras³.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), a obesidade é um dos principais fatores de risco para muitas doenças não transmissíveis, incluindo a hipertensão, o diabetes mellitus (DM) tipo 2 e as doenças cardiovasculares (DCVs)⁴. No Brasil, dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), estimam que 55,4% da população apresenta sobrepeso e 19,8% vivem com obesidade (Índice de massa corporal [IMC] > 30,0 kg/m²), sendo que desse total, 20,7% são mulheres⁵.

A obesidade materna antes da gestação é, juntamente com outros fatores como a idade, a etnia e o histórico familiar de DM, um importante preditor de diabetes mellitus gestacional (DMG)⁶. Filhos de mães que apresentam DMG enfrentam um risco maior de morbidade perinatal, bem como obesidade infantil, desenvolvimento psicomotor retardado e início precoce de DM tipo 2⁷.

Estudos recentes sugerem que o código epigenético pode estabelecer uma ligação entre o estresse pré-natal e as alterações na expressão genética, influenciando a programação do desenvolvimento de diversas doenças crônicas na vida adulta. Assim, a gestação é um período crítico de vulnerabilidade para o feto, onde fatores externos, incluindo nutrição, estresse e exposição a substâncias

químicas, podem provocar modificações epigenéticas com implicações para a saúde ao longo da vida⁸.

A epigenética refere-se a alterações hereditárias no DNA e nas histonas, que ocorrem independentemente de alterações na sequência de nucleotídeos (DNA), mas que modificam a estrutura e a condensação da cromatina, influenciando assim a expressão gênica e o fenótipo⁹. Diferentemente da genética, as modificações epigenéticas regulam a expressão gênica e alteram os fenótipos sem modificar os genótipos, adicionando uma camada extra de mecanismos de regulação gênica além daqueles proporcionados pela genética¹⁰.

Essas modificações epigenéticas, também conhecidas como epimutações, ajudam a explicar a herança transgeracional de traços adquiridos pelos pais. Os mecanismos responsáveis por essas epimutações incluem a metilação de DNA, as modificações de histonas e a regulação por RNA¹¹.

Os processos epigenéticos são altamente responsivos ao estilo de vida e ao ambiente, permitindo que o organismo se adapte a fatores externos e retorne ao estado original quando esses estímulos deixam de estar presentes. Isso inclui a exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos, dietas com alto teor de gordura, variações no consumo de carboidratos (altos ou baixos), alimentos ricos em açúcar ou óleo, ingestão de micronutrientes, prática de atividade física, distúrbios e privação do sono, consumo de álcool, intervenções para perda de peso e o uso de fármacos epigenéticos¹².

No contexto da obesidade materna, há evidências de que essa condição pode reprogramar a expressão gênica de sua prole ainda durante a gestação até sua vida adulta, criando uma memória na metilação de seu DNA. Esta reprogramação no ambiente uterino desencadeia um risco aumentado para o desenvolvimento de obesidade e de outras doenças crônicas na vida adulta de seus filhos^{13,14}. A obesidade materna pode impactar a saúde de seus descendentes, incluindo uma maior predisposição a doenças metabólicas como as DCVs e a resistência a insulina¹⁴.

A linha de pesquisa denominada “Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHad, do inglês Developmental Origins of Health and Disease), reúne informações de diversas áreas de conhecimento, incluindo as ciências biológicas e a saúde, e abordam estudos baseado em dados perinatais (em sua maioria, em países

desenvolvidos) e concordam que o maior risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) é resultado do ambiente fetal e o das condições de vida onde o indivíduo cresce¹⁵. Evidências reforçam uma associação entre a má nutrição materna durante o período perinatal e o desenvolvimento da obesidade e outras alterações metabólicas nos descendentes¹⁶.

Tanto a desnutrição intrauterina quanto a supernutrição pode provocar uma programação precoce que aumenta o risco de DCNTs na vida adulta¹⁶. Interessantemente, a subnutrição paterna pode comprometer a linha germinativa masculina, influenciando a saúde do espermatozoide, que pode contribuir para uma maior incidência de patologias induzidas pelo ambiente. Chamada de “herança epigenética transgeracional paterna”¹⁷.

Estudos recentes sugerem que a exposição do feto à obesidade materna ou ao DMG pode contribuir para a tendência alarmante de obesidade em crianças e adolescentes¹⁸. Crianças nascidas de mães nessas condições, têm maior probabilidade de desenvolver obesidade e distúrbios metabólicos em comparação com aquelas que não foram expostas a esses fatores^{18,19}.

A partir das premissas da teoria DOHaD, há uma crescente preocupação sobre o papel da nutrição materna na regulação das vias epigenéticas. Com a alta prevalência de obesidade materna em meio à epidemia global de obesidade, torna-se urgente priorizar a identificação e compreensão dos possíveis efeitos de longo prazo desta condição nos descendentes²⁰. Além disso, se faz necessário investigar as possíveis estratégias de intervenções alimentares e o suporte nutricional antes e durante a gestação para melhorar o prognóstico para doenças metabólicas nas próximas gerações.

Neste trabalho, revisaremos estudos dos últimos 12 anos para sintetizar o impacto da má nutrição e obesidade materna nas condições de saúde metabólica a longo prazo dos filhos, abordando o papel das alterações epigenéticas na perpetuação de DCNT.

2 OBJETIVO

Analisar e sintetizar a literatura científica sobre o impacto da obesidade e da má nutrição maternas no risco aumentado de desenvolvimento de condições metabólicas crônicas na prole, destacando os mecanismos epigenéticos e as modificações no DNA que contribuem para essa predisposição.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que teve como propósito sintetizar e analisar criticamente os estudos publicados sobre como a obesidade materna e a diabetes gestacional impactam no desenvolvimento de DCNTs na prole.

3.2 Procedimentos Metodológicos

3.2.1 Definição dos critérios de Inclusão

- **Critérios de Inclusão:**
 - Estudos publicados nos últimos 12 anos (2012-2024).
 - Estudos que abordem obesidade materna, diabetes gestacional, alterações na metilação do DNA da prole e desenvolvimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis em seus filhos.
 - Publicações em português, inglês e espanhol.

3.2.2 Estratégias de busca

A base de dados usada para a pesquisa dos artigos foi o Pubmed. As seguintes palavras-chave foram usadas: nutrição materna, epigenética, obesidade, síndrome metabólica, doenças crônicas não transmissíveis, micronutrientes e macronutrientes, combinadas utilizando os operadores booleanos (AND, OR e/ou NOT) em português, inglês e espanhol.

Data base de setembro/2024 e no campo de filtros, foi restrito aos tipos de artigos: ensaio clínico e ensaio controlado randomizado. Revisão sistemática, revisão,

meta análise e livros/documentos foram excluídos da busca. Não foram usados filtros para o tempo de publicação dos artigos. Foram localizados 18 resultados no PUBMED.

3.2.3. Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas:

1. Identificação de conteúdo literário por meio de palavras-chaves pré-estabelecidas.
2. Seleção das publicações da etapa anterior por meio de leitura do título e resumo.
3. Leitura dos artigos científicos que encaixaram nessas etapas constituíram a revisão de literatura deste estudo.

3.2.4. Discussão dos resultados

A discussão dos resultados será realizada de forma narrativa conectando os resultados encontrados na literatura com os objetivos deste trabalho. Será discutido a obesidade materna, doenças associadas como Diabetes Gestacional, resistência a insulina, síndrome metabólica e intervenções na dieta materna.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Obesidade e alterações epigenéticas

4.1.1 Diabetes mellitus gestacional e obesidade

Estudos recentes demonstram o impacto do DMG e da obesidade materna no desenvolvimento metabólico dos filhos. Em um estudo de 2014, 44 gestantes foram divididas em três grupos: eutróficas, obesas sem DMG e obesas com DMG. Os resultados revelaram que os filhos de mães obesas com DMG apresentaram níveis mais altos de insulina no cordão umbilical em comparação com filhos de mães normoglicêmicas, além de um aumento na massa gorda nas primeiras seis semanas de vida²¹. A presença de DMG e disglícemia materna também foram associadas a mudanças significativas no epigenoma dos bebês, como a metilação do DNA no

sangue do cordão umbilical. Foi observado que o impacto epigenético de um ambiente materno disglucêmico pode ser modificado por intervenções no estilo de vida. Um estudo com 557 gestantes a partir da 15ª semana de gravidez mostrou que a introdução de intervenções dietéticas e atividades físicas durante o segundo trimestre pode modificar o epigenoma do feto, sugerindo que a melhora da saúde metabólica da mãe pode atenuar os efeitos da disglucemia no desenvolvimento fetal²².

Embora as evidências atuais ainda sejam limitadas, algumas evidências apontam que obesidade materna, DM tipo 1, DM tipo 2 ou DMG estão associadas a um maior risco de obesidade e DM precoce na descendência. Porém, estudos com amostras maiores e métodos mais bem delineados e consistentes são necessários para comprovar essa associação. Até o momento, as evidências indicam que a obesidade materna é um fator importante para a saúde dos filhos, tanto na infância quanto na vida adulta²⁰. Além disso, sabe-se que uma dieta materna rica em gorduras durante a gestação está associada ao rápido ganho de peso fetal e ao aumento da massa gorda em estágios iniciais de desenvolvimento. Além disso, é reconhecido que a dieta rica em gordura durante a gravidez está associada ao rápido ganho de massa corporal e ao aumento da massa gorda fetal em estágios iniciais de desenvolvimento²³.

Outro dado relevante é a prevalência da disglucemia, uma condição metabólica comum na gestação, que afeta aproximadamente 16% dos nascidos vivos, filhos de mulheres com algum nível de hiperglicemia durante a gravidez²⁴.

A má nutrição materna também exerce um impacto importante. Em situações de nutrição inadequada, a prole pode desenvolver uma função hipotalâmica alterada, o que aumenta o estado orexígeno e leva à hiperfagia (excesso de apetite), saciedade reduzida e maior predisposição para a síndrome metabólica ao longo da vida (figura 1)²⁵.

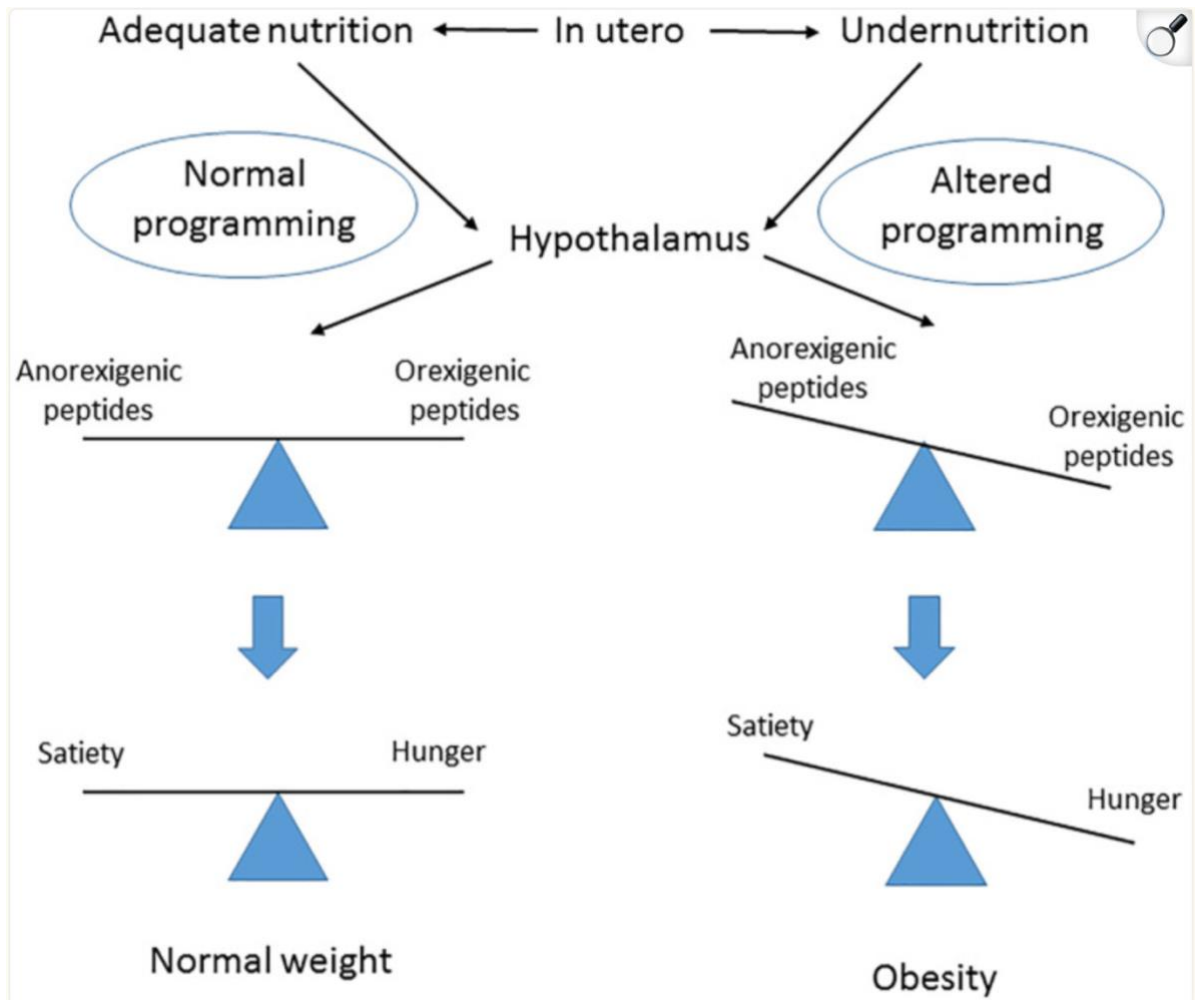


Figura1. Efeito postulado da nutrição fetal no útero sobre o hipotálamo, regulador central da programação da obesidade e risco subsequente mais tarde na vida.

Fonte: Dalfrà, Burlina, Del Vescovo, Lapolla, 2020.

Mulheres com DMG que apresentam consumo excessivo de alimentos e ganho de peso elevado durante a gestação também demonstram menor expressão de adiponectina, maior expressão de leptina e hipermetilação da adiponectina no tecido adiposo fetal. Esse quadro, somado a uma dieta rica em lipídios, pode causar hipermetilação no fígado da prole, contribuindo para o aumento do risco de síndrome metabólica transgeracional, com efeitos persistindo por até três gerações, mesmo com dietas normais em gestações futuras (Figura 2)²⁵.

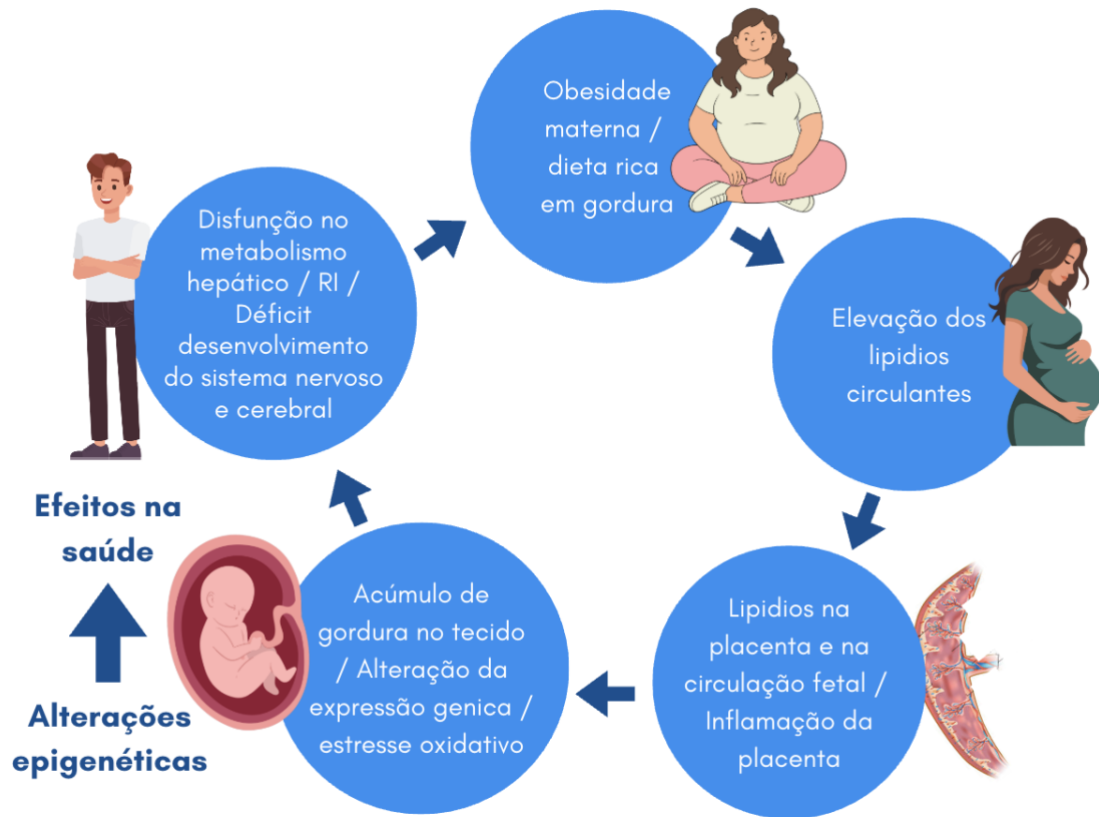


Figura 2: Obesidade e dieta rica em gordura na gravidez: impacto no desenvolvimento do feto e resultados adversos à saúde na vida adulta.

Fonte: traduzido e adaptado de Dalfrà, Burlina, Del Vescovo, Lapolla, 2020.

Nesse contexto, o papel dos nutricionistas é fundamental, para fornecer orientação detalhada sobre os tipos e as quantidades adequadas de alimentos, nutrientes e padrões alimentares durante o período perinatal, constituindo uma intervenção eficaz para a melhoria da saúde metabólica tanto da mãe quanto a do bebê²³.

Esses achados reforçam a importância de intervenções nutricionais para gestantes, especialmente no contexto da obesidade e DMG, e destacam o papel das modificações epigenéticas como mediadores dessas influências transgeracionais.

4.1.2 Obesidade e Intervenções Dietéticas com Baixo Índice Glicêmico

Em um estudo realizado em 2018, foi investigado o impacto de uma dieta materna com baixo índice glicêmico no perfil epigenético dos filhos. Com uma amostra de 60 recém-nascidos pareados por sexo, os resultados sugeriram mudanças sutis e

generalizada no metiloma neonatal, indicativas de potenciais adaptações metabólicas transmitidas ao longo do desenvolvimento fetal. Embora essa intervenção dietética possa influenciar o epigenoma fetal, o estudo não encontrou relação clara entre o IMC materno, o peso ao nascer e a metilação do DNA neonatal, sugerindo que outros fatores podem estar envolvidos nos efeitos epigenéticos observados²⁶.

Outro estudo realizado em 2020 com 63 crianças de cinco anos, investigou o impacto de fatores maternos no status de metilação do DNA da prole nessa faixa etária. O peso ao nascer e a idade gestacional também não mostraram relação com o status de metilação, e foram identificadas apenas evidências limitadas de um impacto duradouro da intervenção nesse período. Embora a composição corporal aos cinco anos não tenha sido associada ao status de metilação, a variação no percentil de peso do nascimento até os cinco anos foi relacionada à variação nas amostras, sugerindo que os padrões de crescimento podem estar conectados ao metiloma na infância²⁷.

Dietas de baixo índice glicêmico tem sido exploradas como intervenções para gestantes com alto risco metabólico, demonstrando eficácia em melhorar os resultados gestacionais. Essas dietas foram associadas a uma redução na necessidade de insulina em mulheres com DMG, além de diminuir o peso ao nascer dos recém-nascidos e a incidência de bebês grandes para a idade gestacional (GIGs)²⁸. Esses achados sugerem que intervenções dietéticas voltadas para o controle glicêmico podem ser uma estratégia preventiva promissora para melhorar a saúde materno-infantil.

Em adultos, a ingestão de alimentos com alta carga glicêmica tem sido associada a um maior risco de obesidade e DM2. Diversos estudos demonstraram a correlação entre uma dieta materna de alto índice glicêmico e o aumento do risco de resistência à insulina na prole²⁹.

Durante a gravidez, os níveis de glicose materna são negativamente influenciados pelo consumo de carboidratos de alto índice glicêmico. Por isso, intervenções na dieta, são essenciais para melhorar os resultados perinatais. Um estudo de grande coorte examinou a relação entre índice e carga glicêmica maternos durante a gravidez e o IMC da prole nos primeiros sete anos de vida. Observou-se que índices e cargas glicêmicas elevados estavam possivelmente ligados ao aumento

da resistência à insulina e à adiposidade em crianças de 9 a 16 anos expostas à hiperglicemia materna no útero. Além disso, uma dieta materna de alto índice glicêmico poderia influenciar a expressão da leptina, a massa de gordura e genes associados à obesidade³⁰.

Esses estudos sugerem que intervenções dietéticas, de baixo índice glicêmico durante a gravidez, podem ser utilizadas tanto para promover o equilíbrio metabólico materno quanto para reduzir riscos futuros para seus descendentes. Porém, ainda são necessários mais estudos para que essa abordagem se torne uma recomendação padrão em gestantes com risco metabólico elevado, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas transgeracionais.

4.1.3 Super nutrição / desnutrição e a baixa ingestão de vitaminas

Em 2012, Cooper et al.³¹ investigaram o impacto da suplementação de micronutrientes durante a gestação na metilação de genes impressos em 58 recém-nascidos. O estudo coletou amostras de sangue do cordão umbilical para avaliar se a suplementação materna com nutrientes como folato, zinco, vitaminas do complexo B e vitaminas A, C e D poderia afetar a regulação epigenética dos genes no início da vida. Os resultados indicaram que variações nos níveis de micronutrientes durante o período periconcepcional podem alterar o padrão de metilação gênica, influenciando potencialmente o desenvolvimento fetal e o risco de doenças na vida adulta. Adicionalmente, foi observado que a condição nutricional pós-natal também influencia o metabolismo e o desenvolvimento de doenças, sendo modulada por fatores ambientais e genéticos/epigenéticos.

Outro estudo prospectivo realizado na zona rural da Gâmbia, onde a combinação de uma estação chuvosa e a dependência da população de alimentos cultivados localmente provoca variações anuais significativas na ingestão de macro e micronutrientes, analisou a influência da dieta periconcepcional das mães e das concentrações plasmáticas dos principais substratos da via doadora de metila. Os dados obtidos confirmaram pela primeira vez em humanos, que os biomarcadores sanguíneos maternos de substratos e cofatores essenciais para as vias de doação de metila, medidos no momento da concepção, predizem os padrões de metilação de epialelos metaestáveis nos descendentes. Além disso, foi identificado que um IMC

materno elevado estava associado a uma redução na metilação sistêmica do DNA infantil, destacando a relevância dos fatores nutricionais no momento da concepção para a saúde futura da prole³².

Mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida contribuíram para o aumento de casos de supernutrição e obesidade, fatores que ameaçam a saúde a longo prazo. Estudos de coorte sugerem que a supernutrição materna durante a gravidez não apenas aumenta o risco de doenças metabólicas nos descendentes, mas também pode programar alterações epigenéticas que perpetuam essa susceptibilidade ao longo da vida¹⁰. Essas alterações podem incluir mudanças na expressão de genes relacionados ao metabolismo de glicose e lipídios, predispondo a prole a doenças como obesidade, resistência à insulina e DM tipo 2.

Como os mecanismos epigenéticos são frequentemente modulados por fatores ambientais, a dieta materna e a intervenção nutricional precoce podem exercer um papel significativo na reprogramação epigenética nos estágios iniciais da vida, resultando em diferentes alterações fenotípicas e influenciando o risco de doenças na prole (figura 3)¹⁰.

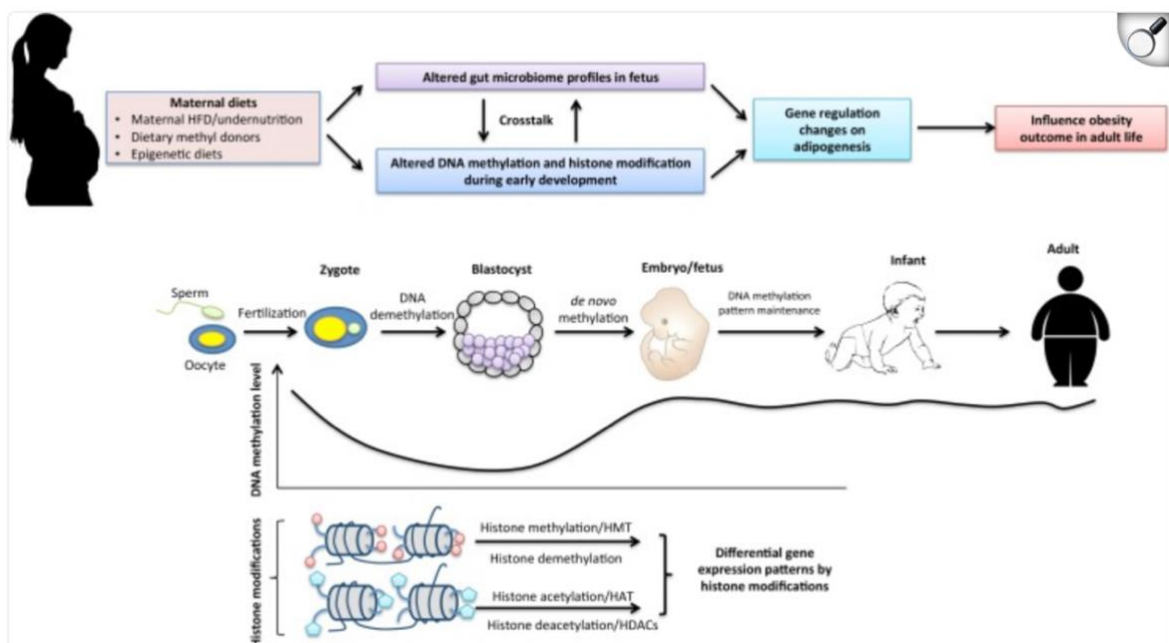


Figura 3: A interação dos fatores dietéticos maternos com o mecanismo epigenético do início da vida e o microbioma intestinal na regulação da obesidade na vida adulta.

Fonte: Li, 2018.

Além da supernutrição, estudos indicam que deficiências específicas de nutrientes devido à desnutrição materna estão associadas a um maior risco de

doenças crônicas na prole. Nutrientes essenciais como folato, vitamina D e iodo desempenham papéis críticos no desenvolvimento saudável do feto, sendo fundamentais para evitar anomalias estruturais e funcionais. A deficiência de folato, por exemplo, está diretamente ligada ao aumento do risco de defeitos no tubo neural e anomalias cardíacas, enquanto a carência de vitamina D pode afetar negativamente o desenvolvimento ósseo e imunológico³³. Esses achados ressaltam a importância de um equilíbrio adequado de nutrientes durante a gestação para minimizar o risco de doenças crônicas e promover a saúde a longo prazo da prole.

5 CONCLUSÃO

Embora a quantidade e a qualidade dos estudos disponíveis sejam limitadas, os achados desta revisão narrativa indicam uma possível associação entre a obesidade, doenças metabólicas crônicas durante a gravidez e as alterações epigenéticas na prole. Essas alterações podem influenciar o risco de doenças metabólicas crônicas na vida adulta dos descendentes, destacando a importância de uma abordagem preventiva e de intervenções precoces no período perinatal. Orientações dietéticas individualizadas e o acompanhamento nutricional adequado despontam como estratégias fundamentais para minimizar os impactos adversos do ambiente intrauterino.

Ainda assim, são necessários estudos mais robustos, com intervenções e metodologia bem delineadas para que se possa estabelecer uma associação mais clara entre os fatores maternos e os desfechos metabólicos nos descendentes. Estudos futuros devem considerar não só intervenções nutricionais, mas também o estilo de vida materno, incluindo o nível de atividade física e fatores psicossociais.

Além disso, mais estudos são necessários para determinar a relevância das alterações epigenéticas e o desenvolvimento de doenças crônicas precoce, a fim de traçar medidas de prevenção no desenvolvimento, principalmente, de obesidade infantil e doenças metabólicas crônicas.

REFERÊNCIAS

1. Dunford AR, Sangster JM. Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S655-S662.
2. Bokor S, Vass RA, Funke S, Ertl T, Molnár D. Epigenetic Effect of Maternal Methyl-Group Donor Intake on Offspring's Health and Disease. *Life (Basel)*. 2022 Apr 19;12(5):609.
3. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, Hay WW Jr, Hernandez TL, Krebs NF, Oken E, Purnell JQ, Roberts JM, Soltani H, Wallace J, Thornburg KL. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 May;226(5):607-632.
4. World Health Organization (WHO). WHO European regional obesity report 2022 [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>.
5. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da obesidade [Internet]. São Paulo: ABESO; 2024 [cited 2024 Nov. 17]. Available from: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>.
6. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 Mar;10(2):194-203.
7. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B142-9.
8. Gao Q, Tang J, Chen J, Jiang L, Zhu X, Xu Z. Epigenetic code and potential epigenetic-based therapies against chronic diseases in developmental origins. *Drug Discov Today*. 2014 Nov;19(11):1744-1750.
9. García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud* 2012; 10 (1):59-71.
10. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet*. 2018 Aug 27;9:342.

11. Soubry A. Epigenetic inheritance and evolution: A paternal perspective on dietary influences. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015 Jul;118(1-2):79-85.
12. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Oct;24(5):775-793.
13. De Paula Simino LA. Obesidade materna na gestação e/ou lactação: impacto sobre o metabolismo lipídico e sensibilidade à dieta hiperlipídica na prole [tese na internet]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015 [cited 2024 Nov. 17]. Available from: <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2015.947766>.
14. Vitoréli DCG. Dieta hiperlipídica materna e sua implicação sobre a sinalização central de leptina na prole recém-desmamada [tese na internet]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015 [cited 2024 Nov. 17]. Available from: <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=516690>.
15. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2007Nov;83(6):494–504.
16. Bokor S, Csölle I, Felső R, Vass RA, Funke S, Ertl T, Molnár D. Dietary nutrients during gestation cause obesity and related metabolic changes by altering DNA methylation in the offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 20;15:1287255.
17. Lacagnina S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Am J Lifestyle Med*. 2019 Oct 11;14(1):47-50.
18. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021 Nov 22;13(11):4176.
19. Page KA, Luo S, Wang X, Chow T, Alves J, Buchanan TA, Xiang AH. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1473-1480.
20. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, Broekman BF. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan;5(1):53-64.
21. Uebel K, Pusch K, Gedrich K, Schneider KT, Hauner H, Bader BL. Effect of maternal obesity with and without gestational diabetes on offspring subcutaneous and preperitoneal adipose tissue development from birth up to year-1. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Apr 11;14:138.

22. Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple KV, Garratt ES, Barton SJ, Murray R, Seed PT, Holbrook JD, Kobor MS, Lin DT, Maclsaac JL, Burdge GC, White SL, Poston L, Godfrey KM, Lillycrop KA; UPBEAT Consortium. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med.* 2020 Nov 5;17(11):e1003229.
23. Harmancioğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet.* 2023 May 11;14:1158089.
24. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2021 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/#introducao>.
25. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 1;11:602477.
26. Geraghty AA, Sexton-Oates A, O'Brien EC, Alberdi G, Fransquet P, Saffery R, McAuliffe FM. A Low Glycaemic Index Diet in Pregnancy Induces DNA Methylation Variation in Blood of Newborns: Results from the ROLO Randomised Controlled Trial. *Nutrients.* 2018 Apr 6;10(4):455.
27. Geraghty AA, Sexton-Oates A, O'Brien EC, Saffery R, McAuliffe FM. Epigenetic Patterns in Five-Year-Old Children Exposed to a Low Glycemic Index Dietary Intervention during Pregnancy: Results from the ROLO Kids Study. *Nutrients.* 2020 Nov 24;12(12):3602.
28. Yan W, Zhang Y, Wang L, Yang W, Li C, Wang L, Gu P, Xia Y, Yan J, Shen Y, Zhao Q, Niu D, Mu K, Jiang Y. Maternal dietary glycaemic change during gestation influences insulin-related gene methylation in the placental tissue: a genome-wide methylation analysis. *Genes Nutr.* 2019 May 9;14:17.
29. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, Srichaikul K, Mohan V, Avezum A, Díaz R, Rosengren A, Lanan F, Lopez-Jaramillo P, Li W, Oguz A, Khatib R, Poirier P, Mohammadifard N, Pepe A, Alhabib KF, Chifamba J, Yusufali AH, Iqbal R, Yeates K, Yusoff K, Ismail N, Teo K, Swaminathan S, Liu X, Zatońska K, Yusuf R, Yusuf S; PURE Study Investigators. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1312-1322.

30. Blasetti A, Quarta A, Guarino M, Cicolini I, Iannucci D, Giannini C, Chiarelli F. Role of Prenatal Nutrition in the Development of Insulin Resistance in Children. *Nutrients*. 2022 Dec 24;15(1):87.
31. Cooper WN, Khulan B, Owens S, Elks CE, Seidel V, Prentice AM, Belteki G, Ong KK, Affara NA, Constância M, Dunger DB. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. *FASEB J*. 2012 May;26(5):1782-90.
32. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, Fulford AJ, Guan Y, Laritsky E, Silver MJ, Swan GE, Zeisel SH, Innis SM, Waterland RA, Prentice AM, Hennig BJ. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*. 2014 Apr 29;5:3746.
33. Thornburg, Kent L., and Amy M. Valent. 2024. "Maternal Malnutrition and Elevated Disease Risk in Offspring" *Nutrients* 16, no. 16: 2614.