

CONSUMO ALIMENTAR MATERNO: O IMPACTO DA DIETA MEDITERRÂNEA NA PROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA E SAÚDE METABÓLICA DOS FILHOS

MATERNAL FOOD INTAKE: THE IMPACT OF THE MEDITERRANEAN DIET ON EPIGENETIC PROGRAMMING AND OFFSPRING METABOLIC HEALTH

Clara Gouveia Marx, Tássia do Vale Cardoso Lopes

Universidade Católica de Santos

E-mail para contato: clara.marx@unisantos.br

RESUMO – A nutrição materna na gestação é crucial na programação fetal, influenciando desfechos metabólicos e comportamentais. A adesão à dieta mediterrânea (DM), rica em azeite, vegetais e cereais integrais, está associada a alterações epigenéticas benéficas no DNA neonatal, afetando genes como IGF2, H19 e SGCE/PEG10, com impactos em crescimento fetal, obesidade infantil e comportamento. A DM também melhora a microbiota neonatal e a metilação placentária, influenciando metabolismo e adipogênese. Apesar de limitações metodológicas, os achados indicam que a DM pode modular expressão gênica e prevenir doenças crônicas desde o início da vida.

Palavras-chave: Dieta mediterrânea; Gestação; Epigenética; Metilação do DNA; Saúde infantil.

ABSTRACT – Maternal nutrition during pregnancy is crucial for fetal programming, influencing metabolic and behavioral outcomes. Adherence to the Mediterranean diet (MD), rich in olive oil, vegetables, and whole grains, is associated with beneficial epigenetic changes in neonatal DNA, affecting genes such as IGF2, H19, and SGCE/PEG10, with impacts on fetal growth, childhood obesity, and behavior. MD also improves neonatal gut microbiota and placental methylation, influencing metabolism and adipogenesis. Despite methodological limitations, findings suggest that MD can modulate gene expression and help prevent chronic diseases from early life.

Keywords: Mediterranean diet; Pregnancy; Epigenetics; DNA Methylation; Child Health.

1 INTRODUÇÃO

A nutrição materna durante a gravidez é um fator ambiental crítico que condiciona o desenvolvimento da plasticidade fetal, determinando o risco de doenças na idade adulta (Lorite et al., 2017). Este conceito, conhecido como programação fetal, sugere que a exposição a diferentes ambientes intrauterinos pode influenciar de forma duradoura a saúde do indivíduo. Painter et al. (2005), em um estudo de revisão, analisaram os resultados de uma coorte de nascidos durante a “fome holandesa” no inverno de 1944, em que evidenciaram que indivíduos cujas mães foram expostas à fome durante a gravidez apresentavam baixo peso ao nascer, além de um risco aumentado de obesidade, doenças cardiovasculares (DCV), resistência à insulina (RI) e hipertensão arterial na idade adulta. A hipótese do “fenótipo econômico” sugere que, sob condições nutricionais deficientes durante a gravidez, ocorre uma perda estrutural e funcional das células β pancreáticas, priorizando o crescimento de órgãos vitais, como o cérebro, para garantir a viabilidade da prole. No entanto, após o nascimento, se houver uma abundância de nutrientes, essas adaptações permanentes podem resultar em consequências adversas, como obesidade e doenças metabólicas (Barker et al., 2012). A superalimentação materna e a adiposidade excessiva também têm sido associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças como obesidade e RI (Lorite et al., 2017). Fetos expostos a um ambiente intrauterino associado à obesidade materna possuem maior risco de problemas metabólicos a longo prazo, independentemente da predisposição genética e de fatores ambientais pós-natais (Glastras et al., 2018). Evidências epidemiológicas demonstram que, em filhos nascidos de mães obesas, os principais fatores de transcrição envolvidos na adipogênese e na lipogênese estão regulados positivamente no tecido adiposo, possuindo um risco aumentado de desenvolver obesidade e DCV (Glastras et al., 2018).

A “plasticidade do desenvolvimento” é a capacidade de um organismo de modificar seu fenótipo em resposta às condições ambientais (Lorite et al., 2017). Durante a gestação, o feto passa por mudanças estruturais e funcionais em órgãos e tecidos, como mecanismos adaptativos ao ambiente intrauterino, garantindo a viabilidade da gestação, a sobrevivência do feto e a diminuição de riscos do mesmo na vida adulta (Lorite et al., 2017). Modificações na expressão genética que não afetam a sequência de nucleotídeos do DNA, sendo estas alterações persistentes e, muitas vezes hereditárias, são denominadas epigenética, sendo as modificações mais estudadas a metilação do DNA e a modificação de histonas e RNAs não codificantes (Lorite et al., 2017), que ocorrem durante o desenvolvimento fetal, criando padrões complexos de expressão gênica que podem responder dinamicamente a diferentes exposições ambientais (Szyf et al., 2007).

Efeitos Epigenéticos da Dieta Materna Durante a Gestação

Em um estudo de revisão realizado por Lorite et al. (2017), foram reunidas evidências de diversos estudos em modelos animais e humanos, mostrando que a dieta materna durante a gestação induziu variações epigenéticas. Filhotes de camundongos expostos a dietas ricas em gordura durante a gravidez apresentaram menor nível de acetilação de histonas na região promotora do gene da adiponectina resultando em níveis mais baixos de adiponectina circulante. Por outro lado, observaram um nível mais alto de metilação de histonas na região promotora do gene da leptina, resultando em níveis elevados de leptina circulante (Masuyama et al., 2012). Essas adipocinas são mediadores liberados pelo tecido adiposo que afetam o metabolismo da glicose e dos lipídios. A adiponectina aumenta a captação de glicose no músculo e reduz a gliconeogênese; seus níveis circulantes estão inversamente correlacionados com a RI e aparecimento de componentes da síndrome metabólica (SM) (Lula-Luna et al., 2015). Enquanto a leptina tem efeitos supressores do apetite no nível hipotalâmico, sua ausência pode ocasionar a obesidade e RI, porém, em níveis elevados, as vias de transdução de sinal são interrompidas, o que leva ao estado de hiperinsulinemia e à obesidade (Lam et al., 2000; McMillen et al., 2005).

Foi visto que dietas maternas hiperlipídicas estão associadas a efeitos epigenéticos negativos na prole, entretanto, carências na ingestão materna de ácidos graxos polinsaturados tipo ômega 3 (PUFA) estão associadas ao aparecimento de RI e diabetes na prole (Lee et al., 2014; Livingstone et al., 2014). A literatura científica demonstra os benefícios na saúde da ingestão de PUFA's devido à sua ação na produção de componentes anti-inflamatórios, como prostaglandinas, prostaciclina, lipoxinas e resolvinas, sendo que suas concentrações plasmáticas e teciduais estão inversamente relacionadas à probabilidade de desenvolvimento da SM (Das Un et al., 2010). Um estudo realizado com grávidas mexicanas com ingestão de suplementação dietética de DHA demonstrou que os níveis de metilação no promotor IGF2 em bebês prematuros estava aumentado, diminuindo suas concentrações séricas (Lee et al., 2014; Livingstone et al., 2014). Sendo assim, a evidência aponta que a ingestão materna de PUFA's durante a gestação possui efeito protetor contra o desenvolvimento futuro de RI e diabetes na prole, uma vez que as concentrações séricas de IGF2 em indivíduos obesos estão elevadas (Lee et al., 2014; Livingstone et al., 2014).

Ademais, carências de micronutrientes na dieta materna também estão envolvidas nos efeitos epigenéticos, afetando a expressão gênica da prole. Foi visto que a deficiência de folato e vitamina B12 afetam o ciclo do carbono único materno, que desempenha um papel importante nos padrões de metilação do DNA da prole (Çobanoğullari et al., 2022), resultando em níveis elevados de homocisteína (Hcys) e S-adenosil-homocisteína (SAH) e níveis mais baixos de SAM (, que estão

relacionados ao desenvolvimento da SM na prole. O metabolismo de um carbono envolve reações bioquímicas em que um grupo metil é transferido de um substrato para o outro, o principal produto desse ciclo é o SAM (S-adenosilmetionina), que, com a ajuda das DNMTs (DNA metiltransferases), doa grupos metil para várias reações, inclusive a metilação de DNA e histonas. A SAM é produzida a partir da metionina, que vem da Hcys em uma reação que necessita de folato e vitamina B12, após doar o grupo metil, a SAM vira SAH, que é convertida de volta em Hcys, completando o ciclo (Finer et al., 2014). Além disso, deficiência de folato também demonstrou defeitos na formação do tubo neural da prole (Best et al., 2013).

Por fim, a presença de fibras na dieta materna também demonstrou efeitos positivos na saúde metabólica da prole, por meio da microbiota intestinal. A dieta materna provoca mudanças na microbiota intestinal materna, logo, um padrão microbiano saudável materno, com a ingestão regular de fibras, resulta em um padrão microbiano saudável na prole. Quando há a presença de um sistema imunológico prejudicado e/ou imaturo na prole, aumentam-se as chances de aparecimento da inflamação de baixo grau futuramente (distúrbios metabólicos, como obesidade), por meio das alterações epigenéticas, como por exemplo, o fornecimento afetado de doadores metila para a metilação do DNA (Lopez-Legarrea et al., 2014; Ye et al., 2017).

Dieta mediterrânea durante a gestação

A DM é considerada um conjunto nutricional composto por vários nutrientes e componentes bioativos capazes de influenciar favoravelmente a saúde. Uma das principais características da DM é o consumo regular de azeite de oliva extravirgem, que cobre cerca de 70% do fornecimento de lipídios; elevado consumo de cereais integrais, cerca de 50-60% da ingestão calórica total; elevado consumo de vegetais, legumes, frutas (Divella et al., 2020), frutos secos, consumo regular de peixes e consumo moderado de produtos lácteos (Kiani et al., 2022). A DM proporciona uma ingestão adequada de caloria e nutrientes (Çobanoğullari et al., 2022) em relação aos indivíduos que seguem uma dieta ocidental típica (Dernini et al., 2017), como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), vitaminas lipossolúveis, fibras, polifenóis, clorofilas, fitoesteróis, componentes antioxidantes e minerais (Kiani et al., 2022). A alta adesão à DM sugere diminuição nos efeitos epigenéticos negativos nos fetos e melhores marcadores metabólicos nas gestantes e nos filhos (Çobanoğullari et al., 2022).

É crucial avaliar os impactos da DM durante a gestação, uma vez que estudos indicam que esse padrão alimentar está associado à redução do ganho de peso gestacional e do risco de complicações como diabetes gestacional. Adicionalmente, a exposição intrauterina a DM pode prevenir doenças metabólicas na prole, como obesidade e resistência à insulina, por meio de

mecanismos epigenéticos. Portanto, torna-se necessária uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes, bem como um aprofundamento dessa temática, visando contribuir para o avanço do conhecimento científico na área.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da DM durante a gestação e as modificações epigenéticas na prole, visando compreender seu papel na prevenção de condições metabólicas como obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica nos descendentes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa na base de dados PubMed sem restrições de idiomas e até novembro de 2024 com as combinações das seguintes palavras-chave em inglês: “Mediterranean diet AND Offspring” e “Mediterranean diet AND epigenetic AND pregnancy”

Na sequência, foi realizado o primeiro filtro de busca, excluindo os artigos científicos duplicados. A partir desta busca, foi iniciada a avaliação dupla independente, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos no presente estudo.

Critérios de inclusão

- 1) Exposição: adesão ao DM durante a gestação.
- 2) Resultado: pelo menos 1 resultado perinatal ou variável de nascimento na mãe e na prole.
- 3) População: Modelos em Humanos - mulheres grávidas geralmente saudáveis, sem histórico de diabetes, hipertensão, DCV, doença renal crônica e síndromes metabólicas/genéticas, com 18 anos ou mais.
- 4) Desenho: Estudos experimentais compreendendo ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo e estudos observacionais compreendendo coortes e estudos longitudinais.

Critérios de exclusão

- 1) Artigos não originais (revisões, comentários, editoriais ou cartas).
- 2) Utilização de intervenções de suplementação nutricional sem mensuração da ingestão alimentar.
- 3) Ausência de resultados epigenéticos para a gestante ou na prole.
- 4) Ausência de medição ou relato de aspectos da dieta materna.
- 5) Estudo realizado em animais.

Para definir quais artigos foram incluídos na presente revisão, a seleção foi iniciada pela leitura do título, seguida pelo resumo e, no caso de dúvida, pelo artigo completo.

Os dados obtidos dos artigos levantados foram compilados e organizados no software Excel para a realização de uma análise crítica e descritiva dos resultados.

Em suma, a busca na base de dados resultou em 112 artigos a serem analisados, em que 106 foram excluídos, ficando um total de 6 artigos para a leitura completa do texto. Após a leitura destes artigos, 2 foram excluídos por não estarem concluídos, restando assim, três artigos para a revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão evidenciam a influência da adesão materna à DM durante a gestação na metilação do DNA neonatal, em que a maior adesão à DM está associada a alterações em regiões específicas do DNA que foram analisadas por estarem relacionadas à regulação do crescimento embrionário e ao desenvolvimento cerebral. Entretanto, algumas diferenças nos resultados sugerem que a relação entre a DM e a metilação do DNA é complexa e pode ser influenciada por diversas variáveis.

Os estudos foram publicados entre 2017 e 2024, sendo três deles realizados nos Estados Unidos da América (Gonzalez-Nahm et al., 2017; House et al., 2018; Sasaki et al., 2023) e o outro na Itália (Coppola et al., 2024). Dos estudos incluídos, três possuem estudo de coorte prospectiva (Gonzalez-Nahm et al., 2017; House et al., 2018; Sasaki et al., 2023) e um de intervenção (Coppola et al., 2014). O tamanho amostral dos estudos para a análise da metilação do DNA variou entre 22 e 142 participantes.

Todos os estudos começaram seu período de avaliação durante o primeiro trimestre de gestação. Porém, apenas o estudo de Sasaki et al., 2023 continuou avaliando a dieta materna em todos os trimestres de gestação. Todas as participantes do estudo possuíam idade mínima de 18 anos, para o estudo de Gonzalez-Nahm et al. (2017), participantes com ingestão calórica extrema foram excluídos. Para o estudo de House et al. (2018), não participaram do estudo mulheres que apresentavam *human immunodeficiency virus (HIV)*. No estudo de Sasaki et al. (2023), foram excluídas as participantes com doenças crônicas e que haviam realizado bariátrica. Por fim, no estudo de intervenção de Coppola et al. (2014), foram excluídas as participantes que apresentavam doenças crônicas, condições neurológicas ou gastrointestinais e que seguiam dieta vegana.

Para determinar o nível de adesão à DM, foram utilizadas ferramentas de pontuação baseadas no estilo alimentar das participantes. Três estudos avaliaram a adesão à DM por meio de uma adaptação do score dieta mediterrânea de Trichopoulou (Gonzalez-Nahm et al., 2017; House et al., 2018; Sasaki et al., 2023) e outro pelo MedDiet Score (Coppola et al., 2014). O estudo de Gonzalez-Nahm et al. (2017) e House et al. (2018) utilizaram o Score de Dieta Mediterrânea de Trichopoulou (SDM) modificado, retirando o grupo do álcool e avaliando o grupo dos laticínios como benéfico. O estudo de Sasaki et al. (2023) utilizou a Pontuação Alternativa da Dieta Mediterrânea (aMED), que excluía o grupo lácteo e mantinha o grupo do álcool. Já para o estudo de intervenção de Coppola et al. (2014), a ferramenta de avaliação utilizada foi o MedDiet Score.

Para análise da metilação do DNA, Gonzalez-Nahm et al. (2017) e House et al. (2018) utilizaram o mesmo instrumento, o Pyromark Q96 MD. Para o estudo de Sasaki et al. (2023), outro instrumento foi utilizado, o MethylationEPIC BeadChip da Illumina. Por fim, para o estudo de Coppola et al. (2014) o instrumento utilizado foi o Epic Array Illumina 850k.

O estudo de Gonzalez-Nahm et al. (2017) avaliou as associações entre a AMD no início da gravidez e a metilação do DNA infantil ao nascimento, utilizando uma coorte etnicamente diversa que incluiu 142 crianças. Uma análise da metilação do DNA em 142 crianças revelou que uma baixa adesão ao DM pelas mães estava associada a uma menor metilação na região MEG3-IG em meninas. Em meninos, a baixa adesão à DM pelas gestantes foi associada ao aumento da metilação nas RDMs PLAGL1 e H19, enquanto não foram observadas relações significativas entre a DM e a metilação nas RDMs MEG3, NNAT ou no gene SGCE/PEG10. Alguns autores relatam que padrões de desregulação de metilação nas regiões de controle foram associados ao aumento do risco de obesidade infantil e doenças crônicas na vida adulta (Vidal et al., 2023), além de terem sido identificados em tecidos cancerígenos (Greife et al., 2014), aumentando assim, o risco de doenças na prole ao longo da sua vida.

House et al. (2018) conduziram um estudo para explorar a associação da AMD com o papel dos RDMs na regulação de genes impressos genomicamente. Este estudo envolveu 390 pares mãe-filho, com a análise da metilação do DNA em 142 crianças. Os resultados demonstraram que a AMD foi associada a um aumento na metilação média da região de controle impresso (ICR) de SGCD/PEG10 em meninas. Mais especificamente, a cada aumento de uma unidade no AMD, constatou-se um aumento de 1,65% na metilação média da região de controle do IGF2 no sangue do cordão umbilical em meninas. No entanto, não houve relações significativas entre o AMD e a metilação de CpGs nas regiões RDM MEG3, MEG3-IG ou

PLAGL1 em meninas. Em meninos, a adesão à DM foi associada a uma diminuição na metilação média de CpGs nos RDMs IGF2 e SGCE/PEG10, além de um aumento na metilação média no RDM MEG3. Além da metilação do DNA, esse estudo também associou a AMD com resultados comportamentais infantis no segundo ano de vida. Para meninos, a diminuição da metilação nos RDMs IGF2 e SGCE/PEG10 foi correlacionada com uma menor probabilidade de comportamentos atípicos, enquanto o aumento da metilação em MEG3 foi associado a um melhor relacionamento social. Para meninas, o aumento da metilação em SGCE/PEG10 esteve associado a uma menor probabilidade de comportamentos depressivos, desadaptativos e de transtorno do espectro autista. Contudo, a AMD não foi associada a comportamentos de externalização, desregulamentação ou competência. O estudo de House et al. (2018) corrobora parcialmente os achados de Gonzalez-Nahm et al. (2017) ao não identificar diferenças significativas na metilação dos genes PLAGL1 e MEG3 em meninas, embora, diferentemente de Gonzalez-Nahm, os autores não tenham encontrado variações significativas na metilação da região MEG3-IG, além de encontrarem metilações em regiões não observadas por Gonzalez-Nahm et al.

Ainda no estudo de House et al. (2018), observou-se que a metilação aumentada do gene SGCE/PEG10 em meninas esteve associada a uma redução da probabilidade de comportamentos depressivos, desadaptativos e do transtorno do espectro autista (TEA). Em contrapartida, em meninos foi identificada uma diminuição da metilação nesse mesmo gene, o que, segundo outro estudo de Gonzalez-Nahm et al. (2018), pode estar associado ao aumento das proporções de peso por comprimento aos 1 e 3 anos de idade. Além disso, a hipometilação do gene IGF2 foi associada à uma diminuição de comportamentos atípicos, enquanto o aumento da metilação desse gene foi relacionado ao aumento dos comportamentos com índice composto de TEA. Por outro lado, sabe-se que a hipometilação do gene IGF2 tem sido associada ao crescimento excessivo fetal por exposição à hiperglicemia intrauterina (Lesseur et al., 2018) e ao maior risco de obesidade infantil (Hoyo et al., 2012). Potabattula et al. (2019) destacam ainda que a composição corporal paterna pode influenciar esses padrões epigenéticos, uma vez que a obesidade paterna está associada à hipometilação de IGF2 no recém-nascido, mesmo quando a mãe apresenta peso adequado.

O estudo conduzido por Sasaki et al. (2023) investigou o efeito da adesão à DM (aMED) na programação epigenética neonatal. A análise da metilação do DNA foi realizada em 29 amostras de sangue do cordão umbilical e 20 amostras de espécimes placentários. Os resultados indicaram que a metilação global geral não apresentou diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos tipos de amostras comprovadas. No entanto, ao avaliar as RDMs, foram

observadas diferenças na metilação do sangue do cordão umbilical neonatal em bebês de mães com alta adesão à AMED, especialmente nas regiões associadas aos genes NCK2, SNED1, MTERF4, MSH5 e HLA-DPB1, além dos sítios CpG na região do gene NCK2. Na placenta, foi identificada uma diferença na metilação no domínio LMO3 em indivíduos com alta adesão à AMED, em comparação com aqueles com baixa adesão. Além disso, o estudo associado à aMED com a composição do microbioma neonatal analisou 21 amostras de mecônio coletadas diretamente da fralda do bebê. Os resultados demonstraram que a alta adesão à aMED foi associada ao aumento na abundância de famílias bacterianas como Ruminococcaceae, Acidaminococcaceae e Bacteroidaceae. No nível de espécie, diferenças foram observadas para *Roseburia intestinalis* e *Clostridium lavalense* entre os grupos de alta e baixa adesão à aMED.

O estudo de Sasaki et al. (2023) encontraram resultados benéficos à prole por parte da adesão materna à DM, uma vez que as metilações encontradas podem ser consideradas benéficas em regiões comparação a genes como MTERF4, MSH5, SNED1 e HLA-DPB1 que estão associados à adipogênese (Rzehak et al., 2017; Kaminska et al., 2016; Swart et al., 2023; Castilho et al., 2019), além do gene NCK2, cuja expressão deficiente está relacionada à ativação de genes lipogênicos em obesos (Haider et al., 2017). O estudo também apontou efeitos positivos da adesão à DM na metilação placentária do domínio LMO3 que tem sido associado à melhora da sensibilidade à insulina e ao aumento da adiponectina em obesos. Além de analisar os padrões de metilação do DNA neonatal, os autores desse estudo identificaram uma microbiota neonatal mais benéfica no mecônio de recém-nascidos expostos à DM intrauterina, com presença de bactérias comensais típicas da microbiota de um adulto saudável, que desempenha papel importante na modulação da inflamação, na proteção contra doenças e na manutenção da homeostase intestinal (García-Mantrana et al., 2020; Kim et al., 2024).

Coppoula et al. (2024) realizaram um estudo de intervenção para avaliar a eficácia do aconselhamento nutricional sobre a DM durante a gravidez e sua relação com a saúde da criança. O estudo contou com 97 participantes, e a análise da metilação do DNA a partir de amostras de sangue do cordão umbilical coletadas no momento do parto foi realizada em 11 participantes. Embora os resultados da análise de metiloma nos locais CpG tenham sido comparáveis entre as mulheres dos grupos DM e CT, para a metilação do DNA na região promotora do gene da leptina, os níveis de metilação foram consistentemente mais altos no grupo DM nos sítios CpG analisados, quando comparados ao grupo CT. Aos 24 meses de idade das crianças, a avaliação do perfil corporal revelou que, no grupo DM, apenas 6% das crianças apresentavam sobrepeso e nenhuma prevalência de obesidade foi reportada. Em contrapartida, no grupo CT, 11% das

crianças apresentaram sobrepeso e 8% obesidade. O ganho de peso materno foi semelhante entre os dois grupos. Sendo assim, o estudo aponta que filhos de mães com alta adesão à DM apresentaram maior metilação do gene da leptina. Considerando que a metilação do promotor do gene da leptina regula a sua expressão, e que há uma relação inversa entre metilação e níveis do hormônio (Lesseur et al., 2013), pode ser considerado que a DM pode modular a sinalização do apetite e do metabolismo energético do recém-nascido. Foi visto em outros estudos que filhos de mães com obesidade pré-gestacional ou ganho de peso excessivo na gestação apresentaram hipoexpressão de leptina, o que está relacionado ao aumento da gordura corporal e ao risco elevado de doenças cardiometabólicas, como diabetes tipo 2, hipertensão e doença arterial coronariana (Stolzenbach et al., 2020; Samodien et al., 2019).

Entretanto, vale ressaltar que os estudos apresentaram algumas limitações que devem ser consideradas. O tamanho relativamente pequeno das amostras limita a generalização dos resultados. Além disso, a possibilidade de confusão residual nas estimativas ajustadas e nas visões de registro associadas aos questionários alimentares pode influenciar os resultados nos estudos observacionais. O foco exclusivo nas RDMs imprimiu uma limitação, pois não foram considerados outros elementos epigenéticos, como modificações de histonas e RNAs não codificantes.

A metodologia no momento da análise de adesão à DM nos estudos realizados nos Estados Unidos da América, referente ao grupo lácteo, deve ser considerada. Os estudos de Gonzalez-Nahm et al., 2017 e House et al., 2018 classificaram esse grupo como benéfico, enquanto Sasaki et al. (2023) excluíram-o da avaliação. De fato, a ingestão desse grupo por gestantes é de suma importância para o desenvolvimento fetal; entretanto, o consumo exacerbado desses alimentos não é recomendado pois pode refletir em consumos inadequados de outros grupos alimentares, além de que, o consumo de opções com alta quantidade de gordura e de aditivos, que podem estar presentes nesses alimentos, compromete a qualidade da dieta materna. Segundo dados do Departamento de Agricultura dos EUA (USDA), o consumo de laticínios atingiu 661 libras por pessoa em 2023 (Dairy Data, Economic Research Service, 2024), ou seja, aproximadamente 300 quilogramas, sendo que a recomendação do guia alimentar norte-americano é de, no máximo 3 porções por dia (em média 600 gramas) (Dietary Guidelines for Americans, 2020).

De fato, as limitações dos estudos devem ser levadas em consideração, entretanto, as evidências apresentadas refletem uma nova maneira de medir o impacto das mudanças alimentares, contribuindo de forma significativa para a compreensão dos mecanismos por trás

dos efeitos de longo prazo da programação fetal, atuando como ferramenta promissora para prever e possivelmente prevenir doenças crônicas por meio de intervenções precoces, como a adoção de padrões alimentares saudáveis na gestação.

4 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos analisados é suposto que a adesão materna à DM durante a gestação pode influenciar significativamente a metilação do DNA em regiões genômicas críticas para o metabolismo da prole, além de serem influenciadas de acordo com o sexo fetal. Além disso, os achados também sugerem que a DM pode exercer efeitos sistêmicos, influenciando a composição microbiana inicial do recém-nascido e até mesmo nas manifestações comportamentais futuras. Contudo, a baixa quantidade de estudos realizados com foco nessa área mostra a necessidade de investigações adicionais para validar essas associações e compreender melhor os mecanismos pelos quais a dieta materna pode modular a expressão gênica e impactar saúde infantil a longo prazo, além disso, pesquisas futuras devem se atentar para variáveis como o sexo fetal, a saúde metabólica paterna e o seguimento longitudinal dos desfechos clínicos

5 REFERÊNCIAS

- Barker D.J.P. Developmental origins of chronic disease. The Royal Society for Public Health. 2012;126(3):185-9.
- Castillo, A. et al. Adipocyte MTERF4 regulates non-shivering adaptive thermogenesis and sympathetic-dependent glucose homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(6):1298–1312.
- Çobanoğullari, H. et al. Periconceptional Mediterranean diet during pregnancy on children's health. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2022;63(2):E65–E73.
- Coppola S, et al. Effects of Mediterranean diet during pregnancy on the onset of overweight or obesity in the offspring: a randomized trial. *International Journal of Obesity*. 2024.
- Dairy Data. United States Department of Agriculture, Economic Research Service.
- Dernini S, et al. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutrition*. 2016;20(7):1322-30.
- Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 and Online Materials | Dietary Guidelines for Americans.

- Divella, R. et al. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genomics – Proteomics*. 2020;17(4):335–350.
- Finer S, et al. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabetic Medicine*. 2014;31(3):263-72.
- García-Mantrana I, et al. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-17.
- Glastras SJ, et al. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. *Bioscience Reports*. 2018;38(2).
- Gonzalez-Nahm S, et al. DNA methylation of imprinted genes at birth is associated with child weight status at birth, 1 year, and 3 years. *Clinical Epigenetics*. 2018;10(1).
- Gonzalez-Nahm S, et al. Low maternal adherence to a Mediterranean diet is associated with increase in methylation at the MEG3-IG differentially methylated region in female infants. *Environmental Epigenetics*. 2017;3(2).
- Greife A, et al. Concomitant downregulation of the imprinted genes DLK1 and MEG3 at 14q32.2 by epigenetic mechanisms in urothelial carcinoma. *Clinical Epigenetics*. 2014;6(1):29.
- Haider N, et al. Nck2, an unexpected regulator of adipogenesis. *Adipocyte*. 2017;6(2):154-60.
- House JA, et al. Periconceptional maternal Mediterranean diet is associated with favorable offspring behaviors and altered CpG methylation of imprinted genes. *Epigenetics Insights*. 2018;6:1-12.
- Hoyo C, et al. Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2), plasma IGF2, and birth weight. *Cancer Causes & Control*. 2012;23(4):635-45.
- Kaminska D, et al. Regulation of alternative splicing in human obesity loci. *Obesity*. 2016;24(10):2033-7.
- Kiani AK, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2022;63(2 Suppl 3):E36-43.
- Kim YJ, Jung DH, Park CS. Important roles of Ruminococcaceae in the human intestine for resistant starch utilization. *Food Science and Biotechnology*. 2024;33(9):2009-19.
- Lam DW, LeRoith D. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29(1):1-17.
- Lee HS, et al. Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at IGF2/H19 imprinted genes and growth of infants. *Physiological Genomics*. 2014;46(23):851-7.

- Lesseur C, et al. Tissue-specific leptin promoter DNA methylation is associated with maternal and infant perinatal factors. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013;381(1-2):160-7
- Lesseur C, Chen J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Current Environmental Health Reports*. 2018;5(4):531-43.
- Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(6):773-81.
- Lopez-Legarrea P, et al. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2014;23(3):360-8.
- Lorite Mingot D, et al. Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2017;73(4):495-510.
- Luna-Luna M, et al. Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Archives of Medical Research*. 2015;46(5):392-407.
- Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012;153(6):2823-30.
- McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiological Reviews*. 2005;85(2):571-633.
- Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reproductive Toxicology*. 2005;20(3):345-52.
- Potabattula R, et al. Male obesity effects on sperm and next-generation cord blood DNA methylation. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218615.
- Rzehak P, et al. DNA methylation and body composition in preschool children: epigenome-wide analysis in the European Childhood Obesity Project-study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):14349.
- Samodien E, et al. Diet-induced DNA methylation within the hypothalamic arcuate nucleus and dysregulated leptin and insulin signaling in the pathophysiology of obesity. *Food Science & Nutrition*. 2019;7(10):3131-45.
- Sasaki T, et al. Impact of maternal Mediterranean-type diet adherence on microbiota composition and epigenetic programming of offspring. *Nutrients*. 2023;16(1):47.
- Stolzenbach F, et al. DNA methylation changes in genes coding for leptin and insulin receptors during metabolic-altered pregnancies. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2019;1866(2):165465.

- Swart G, et al. Associations between epigenome-wide DNA methylation and height-related traits among Sub-Saharan Africans: the RODAM study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2023;1-12.
- Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(1):9-19.
- United States Department of Agriculture; United States Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. 9th ed. Washington: U.S. Government Publishing Office; 2020.
- United States Department of Agriculture. *Dairy Data*. Economic Research Service. 2024.
- Vidal AC, et al. Maternal adverse childhood experiences (ACEs) and offspring imprinted gene DMR methylation at birth. *Epigenetics*. 2023;19(1).
- Ye J, Wu W, Li Y. Influences of the gut microbiota on DNA methylation and histone modification. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(5):1155-64.