

## FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS A OBESIDADE INFANTIL

Simone Silva dos Santos Lopes<sup>1</sup>

Gabriela Corrêa de Farias<sup>2</sup>

Maria dos Milagres dos Santos Ferreira<sup>3</sup>

Joyce Felismino dos Santos<sup>4</sup>

Rosana Batista Leal Rodrigues<sup>5</sup>

Jullyane de Oliveira Maia Lemos<sup>6</sup>

### RESUMO

A obesidade infantil é um problema de saúde pública intrinsecamente relacionado a uma interação ambiental com fatores genéticos e epigenéticos. Atualmente, vários estudos têm buscado elucidar as causas epigenéticas que levam ao desenvolvimento da patogênese desta doença crônica não transmissível, entretanto, ainda existe uma carência na literatura sobre os mecanismos genéticos envolvidos. Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática dos fatores genéticos e epigenéticos associados à obesidade pediátrica. As pesquisas bibliográficas ocorreram nas bases de dados Pubmed e Portal de Periódicos CAPES, obtendo um total de 535 artigos, dos apenas 8 artigos atenderam os critérios de inclusão, como originais do idioma inglês e publicados no período de 2017 a 2023. Os artigos demonstram relação direta dos principais genes relacionados à obesidade infantil, bem como os principais mecanismos de regulação epigenética destes genes associados à doença, como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes. Algumas pesquisas ainda relatam a relação da nutrição parental e seus impactos epigenéticos para o desenvolvimento da obesidade nos descendentes. Diante disso, este trabalho fornece mais informações íntegras da contribuição genética e epigenética para a susceptibilidade à obesidade em crianças.

**Palavras chaves:** Obesidade infantil, epigenética, genética.

### ABSTRACT

Childhood obesity is a public health problem intrinsically related to an environmental interaction with genetic and epigenetic factors. Currently, several studies have sought to elucidate the epigenetic causes that lead to the development of the pathogenesis of this chronic non-communicable disease, however, there is still a lack of literature on the genetic mechanisms involved. Therefore, the present study aimed to carry out a systematic review of genetic and epigenetic factors associated with pediatric obesity. Bibliographic searches took place in the Pubmed and CAPES Periodical Portal databases, obtaining a total of 535 articles, of which only 8 articles met the inclusion criteria, as original in the English language and published in the period from 2017 to 2023. The articles demonstrate a relationship direct

<sup>1</sup> Graduanda de Nutrição do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: simone.lopes@maisunifacisa.com.br.

<sup>2</sup> Graduanda de Nutrição do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: gabriela.farias@maisunifacisa.com.br.

<sup>3</sup> Graduanda de Nutrição do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: maria.dos.ferreira@maisunifacisa.com.br.

<sup>4</sup> Graduanda de Nutrição do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: joyce.dos@maisunifacisa.com.br.

<sup>5</sup> Graduanda de Nutrição do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: rosana.rodrigues@maisunifacisa.com.br.

<sup>6</sup> Mestra em Nutrição e docente do Centro Universitário UNIFACISA. E-mail: jullyane.lemos@maisunifacisa.com.br.

analysis of the main genes related to childhood obesity, as well as the main mechanisms of epigenetic regulation of these genes associated with the disease, such as DNA methylation, histone modifications and non-coding RNAs. Some research also reports the relationship between parental nutrition and its epigenetic impacts on the development of obesity in offspring. Therefore, this work provides more comprehensive information on the genetic and epigenetic contribution to susceptibility to obesity in children.

**Keywords:** childhood obesity, epigenetics, genetics.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma característica complexa, multifatorial influenciada pela interação da genética, epigenética, metagenômica e meio ambiente (Thaker, 2017). A obesidade é um acúmulo anormal ou excessivo de massa gorda, que pode levar ao desenvolvimento de muitas comorbidades relacionadas, como distúrbio lipídico, hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes tipo 2 (DT2), síndrome metabólica (SM), doenças cardiovasculares, esteatose hepática e outros (GBD 2015 Obesity Collaborators et al., 2017).

As causas genéticas da obesidade podem ser amplamente classificadas em: causas monogênicas: aquelas causadas por uma única mutação genética, localizada principalmente na via leptina-melanocortina; Obesidade sindrômica: obesidade grave associada a outros fenótipos, como anormalidades do desenvolvimento neurológico e outras malformações de órgãos/sistemas; Obesidade poligênica: causada pela contribuição cumulativa de um grande número de genes cujo efeito é amplificado num ambiente de “promoção de ganho de peso”

(Thaker, 2017). Na obesidade monogênica muitos genes identificados perturbam o sistema regulador do apetite e do peso, como mutações no gene da leptina (LEP), a deficiência congênita de leptina é herdada de forma recessiva dez mutações no gene LEP já foram descritas (Mazen et al., 2009). Enquanto que indivíduos com mutações no receptor de leptina (LEPR) apresentam sintomas comparáveis aos daqueles com deficiência de leptina, mas não possuem a assinatura da deficiência hormonal sérica (Mazen et al., 2009).

A obesidade infantil tem aumentado acentuadamente nas últimas quatro décadas, representando uma preocupação de saúde pública global (Rushing A et al., 2020). Os vários fatores envolvidos no desenvolvimento da obesidade em crianças, explora os fatores genéticos, ambientais e epigenéticos que desempenham papéis significativos nesse cenário. No contexto dos fatores genéticos, a presença de mutações monogênicas raras pode predispor crianças à obesidade, embora sua contribuição seja limitada em comparação com outros elementos. Focando nos fatores ambientais, destaca-se o papel crucial do ambiente obesogênico que cercam as crianças, que incluem acesso a alimentos saudáveis, níveis de atividade física,

educação nutricional e influência das redes sociais, que podem ter um papel fundamental no desenvolvimento da obesidade infantil (Rushing A et al., 2020). Além disto, a obesidade infantil muitas vezes persiste na idade adulta, aumentando o risco de mortalidade precoce (Dunstan J, 2017).

Estudos epidemiológicos demonstram que a sobrepeso e obesidade materna durante a gravidez constitui um importante fator de risco relacionado ao aparecimento de doenças cardiometabólicas na prole, incluindo obesidade, pressão arterial elevada, homeostase de insulina/ glicose prejudicada, aumento de marcadores inflamatórios e perfis lipídicos alterados (Van Dijk et al., 2015). A Organização Mundial de Saúde afirma que a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde que temos para enfrentar. No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. Já em relação à obesidade infantil, o Ministério da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde apontam que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade têm obesidade (Brasil, 2020).

O presente estudo tem como objetivo contribuir para o conhecimento sobre a etiologia complexa e multifatorial da obesidade infantil e auxiliar na identificação de fatores de risco, como a possibilidade de estratégias nutricionais de prevenção e tratamento.

## 2 METODOLOGIA

Para a realização da presente revisão bibliográfica foram seguidos cinco passos: 1- Seleção das palavras chaves; 2- Busca nas bases de dados; 3- Coleta de dados; 4- Análise dos artigos incluídos e 5- Apresentação dos dados na forma de tabela com os principais resultados e conclusões. O levantamento dos artigos na literatura foi feito por meio de busca nos bancos de dados eletrônicos Pubmed e Portal de Periódicos CAPES. A seleção dos estudos foi realizada durante os meses de julho e agosto de 2023, nas bases de dados presentes no portal Periódico Capes.

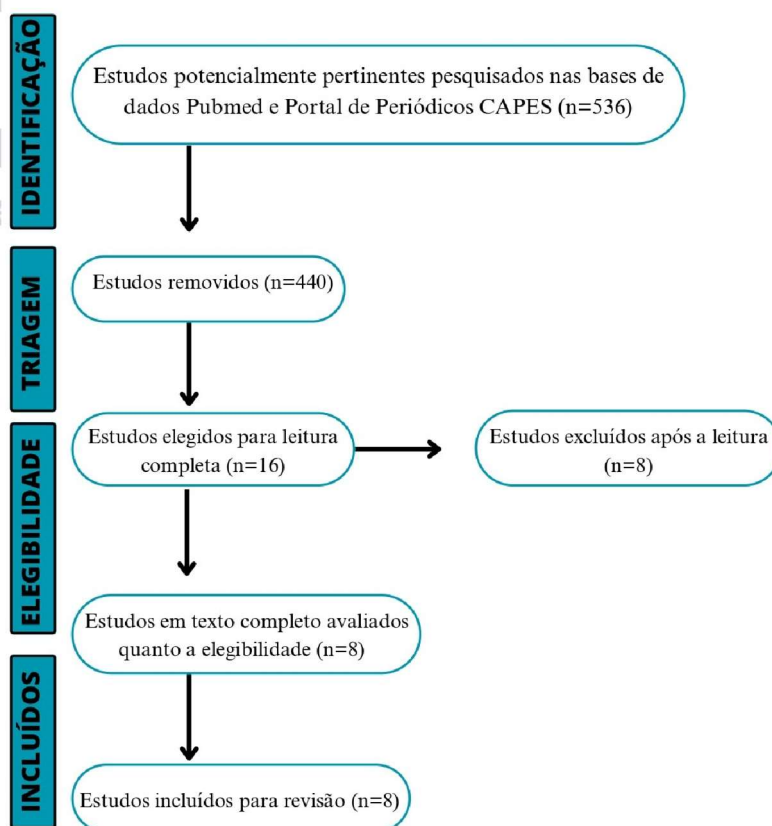
Foram adotados os seguintes critérios para a seleção dos artigos: i) delimitação para escolha de artigos de base experimental; ii) com delimitação idiomática em inglês; iii) delimitação temporal de publicação de janeiro de 2017 a agosto de 2023. O levantamento foi realizado utilizando os seguintes descritores: "Epigenetics" e "Children obesity". Além da utilização dos descritores, a seleção dos estudos ocorreu de acordo com os critérios de inclusão que foram: artigos originais completos que descreviam os principais aspectos genéticos e epigenéticos associados à obesidade infantil. Foram excluídos artigos que não se encaixavam

com o objetivo da pesquisa após leitura dos resumos de cada estudo. Foi usado o operador booleano "AND" para associar os descritores nas bases de dados. A tabulação dos dados abordou os seguintes aspectos: Título da pesquisa, autores, base de dados, ano de publicação e principais aspectos genéticos e epigenéticos associados à obesidade infantil. A análise dos artigos foi realizada por meio da leitura completa e seleção dos dados relevantes sobre aspectos genéticos e epigenéticos associados à obesidade infantil.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados, inicialmente, 536 artigos, dos quais 96 utilizavam no texto as palavras-chaves selecionadas. Após a leitura do título e resumo, 16 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 8 compuseram a amostra de artigos localizados nas bases de dados eletrônicos Portal de Periódicos CAPES, publicados entre os anos de 2017 a 2023 (Figura 1). Destes artigos apenas 8 foram preencheram os critérios de inclusão e estão apresentados na tabela 1 (Tabela 1).

**Figura 1** - Fluxograma com os critérios de seleção de artigos para revisão.



Fonte: Autoria Própria.

**Tabela 1** - Detalhamento dos artigos analisados.

Título do artigo	Autores	Ano de publ.	Principais aspectos genéticos e/ou epigenéticos associados à obesidade
Associations of LEP, CRH, ICAM-1, and LINE1 methylation, measured in saliva, with waist circumference, body mass index, and percent body fat in mid-childhood	Dunstan J. et al. 2017.	2017	Observaram diferenças entre os sexos nas associações de resultados relacionados à obesidade com metilação do gene LEP, sugerindo que a saliva pode ser um tecido aceitável para estudos epigenéticos em adolescentes.
Genome-Wide Methylation Analysis Identifies Specific Epigenetic Marks In Severely Obese Children	Fradin, et al. 2017	2017	Análise de estudos de associação (EWAS) para identificar novos genes e vias relacionadas à obesidade e complicações induzidas pela obesidade, em todo o epigenoma.
The Influence of the Duration of Breastfeeding on the Infant's Metabolic Epigenome	Pauwels, et al. 2019	2019	Investigação do efeito da duração do aleitamento materno na metilação específica de genes que podem influenciar o crescimento infantil e os níveis de metilação do DNA em genes relacionados com a regulação do metabolismo e do apetite.
The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children	Vähämäki, 2019	2019	Estudo avaliativo do uso de probióticos durante a gravidez e sua relação com a obesidade materna pós parto e obesidade infantil, tendo como referência índice de metilação de DNA promotores da obesidade
Salivary epigenetic biomarkers as predictors of emerging childhood obesity	Rushing A, et al.; 2020	2020	Análise da metilação do DNA no tecido salivar como um potencial preditor de obesidade infantil subsequente para crianças hispânicas, utilizando NFR1 como biomarcador.
Systems biology approach identifies key genes and related pathways in childhood obesity	Pellez, et al. 2022.	2022	Genes relacionados à obesidade infantil identificados foram: INS, LEP, STAT3, POMC, ALVA, TNF, BDNF, GATO, GCG, PPARG, VEGFA, e ADIPOQ

Maternal obesity and gestational diabetes reprogram the methylome of offspring beyond birth by inducing epigenetic signatures in metabolic and developmental pathways	Alba- Linares et al, 2023	2023	Estudos epidemiológicos mostram a associação da obesidade materna e diabetes mellitus com a obesidade infantil e doenças cardiometabólicas.
Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario	Trang, Struan, 2023	2023	Análise da contribuição genética e epigenética para a suscetibilidade à obesidade, acompanhado de opções terapêuticas.

Fonte: Próprio autor.





## 4 DISCUSSÃO

As variações genéticas e epigenéticas contribuem para a obesidade, influenciando a função das vias metabólicas do corpo e regulando as vias neurais e os centros de apetite. Posteriormente, essas variações influenciam a resistência à insulina, dislipidemia, inflamação, hipertensão e deposição ectópica de gordura, especialmente no fígado, que são os marcadores de obesidade (Sanghera et al., 2019). Além disto, os fatores ambientais e dietéticos ou microbiota intestinal podem influenciar a programação epigenética dos gametas parentais, do feto e do desenvolvimento pós-natal inicial, ou através dos vários períodos da vida para influenciar a programação epigenética (Lopomo et al., 2016).

Ott et al, (2018), descreveu que a obesidade pediátrica tem sua relação íntima com o estilo de vida sedentário e dieta hipercalórica, contudo, é cada vez maior o número de estudos em humanos e animais, relacionando as exposições diretas da linhagem germinativa (espermatozóides e óvulos) a fatores ambientais e nutrição alterada podem reprogramar o epigenoma das células (através da metilação do DNA, modificações de histonas e alterações de RNAs não codificantes), transmitindo, desta forma, a suscetibilidade à obesidade e suas comorbidades relacionadas para as gerações futuras através de um mecanismo de herança epigenética transgeracional.

Estudos recentes de revisões sistemáticas ressaltam que os fatores ambientais como a supernutrição materna durante a gravidez e a lactação, bem como exposição pré-concepção dos gametas do pai e da mãe a fatores ambientais obesogênicos podem reprogramar a arquitetura epigenética da célula, independentemente da transmissão de uma predisposição puramente genética (Panera et al., 2022).

As análises epigenéticas revelam como as alterações no genoma podem ocorrer devido a hábitos alimentares e estilo de vida, que não se relacionam diretamente com alterações na sequência de DNA, têm papel fundamental na expressão genética no desenvolvimento da patologia. Portanto, vários estudos têm buscado elucidar a interação gene por ambiente, mediados por estes processos epigenéticos, uma vez que indivíduos com a carga genética para a obesidade são os mais propensos a desenvolver a doença (Trang, Struan, 2023).

Os mecanismos epigenéticos, que incluem metilação do DNA, modificação de histonas e microRNA (miRNA), podem produzir alterações fenotípicas hereditárias sem alteração na sequência do DNA (Zhang et al., 2020). A interrupção dos padrões de expressão gênica governados pela epigenética pode resultar no silenciamento de genes que podem causar doenças autoimunes, câncer e entre outras alterações.

Enquanto que as mutações genéticas podem ser herdadas de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva e são influenciadas por mecanismos genéticos de deleção, impressão genética e translocação. No entanto, as modificações epigenéticas são mais complexas e ocorrem a qualquer momento e podem ser transmitidas de geração em geração para causar obesidade. Os fatores que influenciam essas mudanças epigenéticas incluem:

1. A nutrição materna – tanto a sobrenutrição como a subnutrição materna dão origem a alterações epigenéticas que podem afetar o feto e ter efeitos intergeracionais e transgeracionais (Mandy M, Nyirenda M, 2018);
2. A exposição materna a toxinas como organoclorados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, arsênico, que pode causar diabetes melito gestacional e, portanto, síndrome metabólica fetal, e tabagismo podem causar modificações epigenéticas (Thaker, 2017);
3. O estresse materno tem sido associado à obesidade induzida por dieta em modelos de ratos. O Estudo da Tempestade de Gelo de Quebec em humanos implicou a associação entre diabetes tipo 2 e crianças nascidas de mães grávidas que vivenciam luto após a tempestade (Fernandez-Twinn DS et al., 2019);
4. Diabetes materna, idade materna mais jovem, baixo peso pré-gravidez foram estudados em associação com distúrbios metabólicos fetais e obesidade infantil posterior (Ong KK et al., 2007);
5. Distúrbios nutricionais nos ambientes pós-natal e nutrição na primeira infância em estudos com gêmeos foram associados à obesidade infantil e anormalidades metabólicas no início da idade adulta (Van Dijk SJ et al., 2015);
6. A flora microbiana intestinal alterada com o uso de antibióticos no primeiro ano de vida mesmo na idade adulta está ligada à obesidade e à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Fernandez-Twinn DS et al., 2019), metabólitos microbianos podem causar modificações epigenéticas, alterar perfis de expressão gênica e causar reprogramação do genoma (Cuevas-Sierra A et al., 2019);
7. Nutrição-supernutrição paterna, pré-diabetes e dietas com baixo teor de proteínas estão ligadas a modificações epigenéticas associadas à obesidade fetal. Há um novo interesse neste campo de "Origens paternas da saúde e da doença" (Van Dijk SJ et al., 2015);
8. Uma alta ingestão de bebidas açucaradas, frituras, alto teor de gorduras saturadas, distúrbios do sono e um estilo de vida sedentário na idade adulta foram



associados a modificações epigenéticas, por exemplo, metilação do DNA de PGC1 alfa codificado por PPARGC1A (Heianza Y, 2017).

No estudo de Ott et al, (2018), foi descrito a utilização um modelo animal com rato agouti para demonstrar a influência da epigenética causada por interação de fatores ambientais na obesidade causada pela interrupção da expressão do gene MC4R, desencadeando a doença crônica não transmissível. No entanto, a obesidade pode ser revertida quando os roedores são nutridos com alimentos ricos em doadores do grupamento metila. Estudos em humanos e roedores também demonstram que dietas hiperlipídicas e hipoproteicas durante o período gestacional causam alterações epigenéticas em genes específicos incluindo PARG, IGF2, GLUT4, e C/EBPB, que acarretam a obesidade e sua persistência na vida adulta (Trang, Struan, 2023).

As mutações em MC4R, podem ser tanto autossômicas dominantes quanto recessivas, leva ao aumento do apetite e do comportamento alimentar alterado em crianças, juntamente com comorbidades adicionais, principalmente relacionado ao crescimento, sendo as mutações heterozigóticas MC4R as mais frequentes na obesidade infantil monogênica, visto em até 5% dos pacientes pediátricos (Chung, 2011).

Até o momento, sabe-se que vários genes desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da obesidade, incluindo genes relacionados à regulação da ingestão de energia (por exemplo, MC4R, POMC, LEP, LEPR e FTO), metabolismo lipídico e adipogênese (por exemplo, PLIN1, APOA5 e FABP2), termogênese (por exemplo, ADBRs e UCPs), síntese de adipocitocinas (por exemplo, ADIPOQ) e fatores de transcrição (por exemplo, PPARG e TCF7L2) (Pellez et al., 2022). No trabalho de Pellez et al., 2022, foi identificado no banco de dados DisGeNET, 12 genes que envolvidos com a obesidade infantil: INS, LEP, STAT3, POMC, ALVA, TNF, BDNF, GATO, GCG, PPARG, VEGFA, e ADIPOQ, são genes altamente interconectados e que participam de vias inflamatórias e metabólicas de glicose e lipídios, que se relacionam com a patogênese da obesidade. Crianças com obesidade apresentam níveis mais elevados de TNF e leptina, em comparação aos controles não obesos nestes estudos, principalmente pelo motivo da inflamação crônica de baixo grau ser um dos fatores envolvidos na patologia da obesidade. A via de inflamação da sinalização de adipocitocinas possui uma relação com 5 genes: ADIPOQ, LEP, POMC, STAT3, e TNF. A análise realizada das vias, também relaciona o envolvimento de 8 genes no metabolismo de glicose e lipídios, bem como na diferenciação celular: INS, CGC, LEP, POMC, VEGFA, STAT3, TNF, e BDNF, podendo a obesidade está relacionada também ao estresse oxidativo (Pellez et al., 2022). Outros genes

podem ser analisados, como visto no trabalho de Mei, et al. (2020) que investigou os efeitos genéticos das vias no sono das crianças e obesidade que foram enriquecidas para associações GWAS SNP, sendo o “Genesalvo Suz12” o caminho compartilhado entre o sono das crianças e a obesidade. O gene Suz12 codifica a subunidade da proteína do complexo repressivo PRC2, que está associada aos promotores de genes-alvo e de regulação da expressão, desempenhando um papel importante nas células-tronco diferenciação e desenvolvimento embrionário inicial

No trabalho de Alba-Linares et. al. 2023, foram utilizadas matrizes Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip para traçar o perfil de metilação de mais de 770.000 locais CpG de todo o genoma em amostras de sangue, neste estudo de coorte longitudinal foi composto por 26 crianças nascidas de mães que sofrem de obesidade ou com obesidade e diabetes mellitus gestacional durante a gravidez e 13 controles saudáveis (medições tomadas aos 0, 6 e 12 meses), identificando alterações abundantes na metilação do DNA durante o desenvolvimento infantil desde o nascimento até os 6 meses e, em menor grau, até os 12 meses de idade. De maneira que foi possível verificar a interação entre alterações no desenvolvimento da metilação do DNA e alterações nas condições metabólicas maternas.

Segundo Rushind et al., 2020, que realizou a análise de amostras de DNA salivar de crianças para verificar a metilação basal em determinados locais do DNA, para identificar padrões de metilação que podem estar relacionados à obesidade infantil. Os pesquisadores examinaram crianças obesas e não obesas em idade pré-escolar e tentaram prever o risco de desenvolver obesidade com base em informações como idade, sexo, IMC e IMC da mãe, após ajustar essas variáveis, eles descobriram que a metilação em um local específico (Cg1307483, relacionado ao gene NRF1) estava significativamente associada ao desenvolvimento futuro de obesidade infantil. De maneira que as crianças com este padrão de metilação tinham uma probabilidade de 48% de desenvolver obesidade durante o período de acompanhamento de 36 meses (Rushing et al., 2020). Enquanto que a metilação do PPARGC1B teve uma associação forte com diminuição da obesidade aos 36 meses, mas não foi estatisticamente significativa, o PPARGC1B está associado à oxidação da gordura, ao metabolismo não oxidativo da glicose e à regulação energética regular dos níveis de insulina em jejum e a secreção de insulina (Rushing A et al., 2020)

No estudo de Fradin et al., 2017, investigou os padrões de metilação do DNA em todo o genoma em crianças e adolescentes obesos, na busca por marcas epigenéticas associadas à obesidade, analisaram os perfis de metilação do DNA em células sanguíneas totais de um grupo de 40 crianças obesas, comparando-os a um grupo controle de crianças com peso normal. Após a correção para heterogeneidade celular e a aplicação de testes estatísticos, identificaram 31

locais de metilação do DNA (CpGs) que apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sendo que a maioria desses CpGs estava hipermetilada na obesidade, quando observavam crianças gravemente obesas, identificaram 151 CpGs que mostraram metilação diferencial, com 10 deles exibindo uma diferença na metilação superior a 10%.

Outro biomarcador descrito foi a análise do perfil de metilação de genes candidatos a obesidade medidos na saliva de adolescentes de 10 a 15 anos, sendo os genes: LEP- leptina, associado ao apetite e metabolismo da gordura, CRH, hormônio liberador de corticotropina, relacionado ao estresse e apetite, ICAM-1, molécula de adesão intracelular, associada a inflamação (Dunstan J et al., 2017).

A suplementação com probióticos específicos durante a gravidez pode afetar o estado de metilação do DNA dos promotores dos genes relacionados com a obesidade e o aumento de peso, tanto nas mães como nos seus filhos. A metilação do DNA foi medida a partir de amostras de sangue periférico e, embora estas não descrevam necessariamente o estado de metilação nos tecidos primários, e embora não tivesse amostras de RNA para avaliar se as alterações na metilação do DNA se traduziam efetivamente nos níveis de expressão genética, os resultados foram encorajadores (Vähämiko et al., 2019).

O estudo realizado por Pauwels, et. al. 2019, sugere que a amamentação pode influenciar o crescimento infantil e o desenvolvimento do DNA bucal, e os níveis de metilação em genes relacionados à regulação do metabolismo e do apetite. A amamentação mais prolongada poderia ter um efeito no desenvolvimento da obesidade infantil, o que pode ser explicado por uma regulação positiva da RXRA e uma regulação negativa da LEP em crianças de um ano de idade. Esse estudo investigou o efeito da duração do aleitamento materno na metilação específica de genes: DNA metiltransferase 1, DNMT1; região diferencialmente metilada do fator de crescimento semelhante à insulina 2, IGF2 DMR; recetor alfa do retinoide X, RXRA; leptina, LEP, em células epiteliais bucais de crianças com 12 meses de idade. Os genes foram seleccionados com base em estudos anteriores e devido ao seu papel no metabolismo das gorduras, no controlo do apetite, no crescimento e na manutenção das marcas de metilação do DNA (RXRA, LEP, IGF2 e DNMT1, respetivamente). Além disso, foram recolhidos dados sobre o crescimento dos bebés e investigada a associação com os níveis de metilação do DNA dos bebés e a duração do aleitamento materno.

É válido ressaltar, a importância do período sensível do desenvolvimento da primeira infância, no qual as influências ambientais e epigenéticas podem ter um impacto duradouro na saúde e no peso da criança. Para combater eficazmente a obesidade infantil, é crucial adotar uma abordagem holística que leve em consideração esses diversos fatores. Promover ambientes

saudáveis, educação nutricional, atividade física e apoio às famílias desde a infância são estratégias essenciais. Além disso, a pesquisa em epigenética continua a oferecer novos insights sobre como prevenir e tratar a obesidade infantil, abrindo portas para abordagens mais personalizadas e eficazes. A complexidade da obesidade infantil destaca a necessidade de uma compreensão abrangente e integrada dos fatores envolvidos para combater esse problema crescente de saúde pública (Rushing A et al., 2020).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de metilação do DNA na obesidade infantil são heterogêneos. Essa heterogeneidade se deve a vários fatores incluindo desenho do estudo, seleção da amostra, genes alvos, metodologias e parâmetros clínicos. No entanto, a maioria dos estudos demonstram que a metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, como microRNA, são as alterações epigenéticas mais frequentes e bem estudadas em relação à obesidade. Os avanços na tecnologia genética e epigenética podem levar a uma melhor identificação de genes associados às formas de obesidade que ainda não foram totalmente compreendidos. Além disso, conhecer o genótipo de um paciente poderia permitir o diagnóstico preciso do tipo de obesidade, e informar abordagens subsequentes de medicina de precisão. Contudo, embora sejam necessárias mais evidências, é consenso na literatura que a análise epigenética pode ser relevante para uma melhor compreensão da obesidade e suas comorbidades. Além disso, novos estudos abordando a potencial associação entre genética e epigenética na obesidade infantil podem fornecer informações para melhorar prevenção e manejo terapêutico.

## REFERÊNCIAS

ALBA-LINARES J. J.; PÉREZ R. F.; TEJEDOR J. R.; BASTANTE-RODRÍGUEZ D.; PONCE F.; CARBONELL N.G.; ZAFRA R.G.; FERNÁNDEZ A.F.; FRAGA M.F.; LURBE E.. **Maternal obesity and gestational diabetes reprogram the methylome of offspring beyond birth by inducing epigenetic signatures in metabolic and developmental pathways**. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Mar 4;22(1):44. doi: 10.1186/s12933-023-01774-y. PMID: 36870961; PMCID: PMC9985842.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis**. [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.137.:il. Disponível: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf). ISBN 978-85-334-2765-5.

CUEVAS-SIERRA A.; RAMOS-LOPEZ O.; RIEZU-BOJ J.I.; MILAGRO F.I.; MARTINEZ J.A.; **DIET, Gut. Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications.** *Adv Nutr.* 2019. 01;10(suppl\_1):S17-S30.

CHUNG W.K. **An overview of mongenic and syndromic obesities in humans.** *Pediatr Blood Cancer.* 2011;58(1):122–8.

DUNSTAN J.; BRESSLER J.P.; MORAN T.H.; POLLAK J.S.; HIRSCH A.G.; BAILEY-DAVIS L.; GLASS T.A.; SCHWARTZ B.S.. **Associations of LEP, CRH, ICAM-1, and LINE-1 methylation, measured in saliva, with waist circumference, body mass index, and percent body fat in mid-childhood.** *Clin Epigenetics.* 2017. 29;(9):29. doi: 10.1186/s13148-017-0327-5. PMID: 28360946; PMCID: PMC5372250.

FRADIN D.; BOËLLE P.Y.; BELOT M.P.; LACHAUX F.; TOST J.; BESSE C.; DELEUZE J.F.; DE FILIPPO G.; BOUGNÈRES P.. **Genome-Wide Methylation Analysis Identifies Specific Epigenetic Marks In Severely Obese Children.** *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:46311. doi: 10.1038/srep46311. PMID: 28387357; PMCID: PMC5384222.

FERNANDEZ-TWINN D.S.; HJORT L.; NOVAKOVIC B.; OZANNE S.E.; SAFFERY R.. **Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes.** *Diabetologia.* 2019 Oct;62(10):1789-1801. GBD 2015 Obesity Collaborators, AFSHIN A.; FOROUZANFAR M.H., REITSMA M.B.; SUR P.; ESTEP K. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13–27. [https:// doi. org/10. 1056/ NEJMo a1614 362.](https://doi.org/10.1056/NEJMo a1614362)

revista online

HEIANZA Y. QI L.. **Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity.** *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 07;18(4)

LOPOMO A.; BURGIO E.; MIGLIORE L.; **Epigenetics of Obesity.** *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;140:151-84. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.02.002. PMID: 27288829.

MANDY M.; NYIRENDA M.. **Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations.** *Int Health.* 2018 Mar 01;10(2):66-70).

MAZEN I.; EL-GAMMAL M.; ABDEL-HAMID M.S.; AMR K.. **A novel homozygous missense mutation of the leptin gene (N103K) in an obese egyptian patient.** *Mol Genet Metab.* 2009;97(4):305–8.

MEI H.; JIANG F.; LI L.; GRISWOLD M.; LIU S.; MOSLEY T.. **Study of genetic correlation between children's sleep and obesity.** *J Hum Genet.* 2020. 65(11):949-959.



ONG K.K.; NORTHSTONE K.; WELLS J.C.; RUBIN C.; NESS A.R.; GOLDING J.; DUNGER D.B.. **Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity.** PLoS Med.2007 Apr;4(4):e132)

OTT, R.; STUPIN, J.H.; MELCHIOR, K. et al. **Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome.** Clin Epigenet 10, 131 (2018).  
<https://doi.org/10.1186/s13148-018-0567-z>

PAUWELS S.; SYMONS L.; VANAUTGAERDEN E.L.; GHOSH M.; DUCA R.C.; BEKAERT B.; FRESON K.; HUYBRECHTS I.; LANGIE S.A.S.; KOPPEN G.; DEVLIEGER R.; GODDERIS L. **The Influence of the Duration of Breastfeeding on the Infant's Metabolic Epigenome.** Nutrients. 2019 Jun 22;11(6):1408. doi: 10.3390/nu11061408. PMID: 31234503; PMCID: PMC6628078.

PANERA, N. et al.. **Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children.** Frontiers in Endocrinology, v. 13, nov. 2022. DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1006008>.

PELLENZ, F. M.; CRISPIM, D.; ASSMANN, T. O.. **Systems biology approach identifies key genes and related pathways in childhood obesity.** Elsevier, v. 830, jul. 2022. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146512>.

RUSHING A.; SOMMER E.C.; ZHAO S.; PO'E E.K.; BARKIN S.L. **Salivary epigenetic biomarkers as predictors of emerging childhood obesity.** BMC Med Genet. 2020 Feb 14;21(1):34. doi: 10.1186/s12881-020-0968-7. PMID: 32059710; PMCID: PMC7023819.

SANGHERA D.K.; BEJAR C.; SHARMA S.; GUPTA R.; BLACKETT P.R.. **Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction.**Diabetes. Obes Metab. 2019 May;21(5):1088-1100.

THAKER V.V.. **Genetic and epigenetic causes of obesity.** Adolesc Med State Art Rev. 2017 Fall;28(2):379-405. PMID: 30416642; PMCID: PMC6226269.

TRANG K.; GRANT S.F.A.. **Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario.** Rev Endocr Metab Disord. 2023 Apr 10:1–19. doi: 10.1007/s11154-023-09804-6. Epub ahead of print. PMID: 37032403; PMCID: PMC10088729.

VÄHÄMIKO S.; LAIHO A.; LUND R.; ISOLAURI E.; SALMINEN S.; LAITINEN K.. **The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-**



**related genes in mothers and their children.** Eur J Nutr. 2019 Feb;58(1):367-377. doi: 10.1007/s00394-0171601-1. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29299736.

VAN DIJK S.J.; TELLAM R.L.; MORRISON J.L.; MUHLHAUSLER B.S.; MOLLOY P.L..  
**Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease.** Clin Epigenetics.2015;7:66.

ZHANG L.; LU Q.; CHANG C..  
**Epigenetics in Health and Disease.** Adv Exp Med Biol. 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449- no 2\_1. PMID: 32445090.

tema@  
revista online