


Influência do “imprinting metabólico” no desenvolvimento infantil: uma revisão integrativa



Jessica Castelo Branco de Vasconcellos^a, Raquel Gomes de Andrade^b, Fernando Pereira de Carvalho^b, Marcel Vasconcellos^c , Carlos Alfredo Franco Cardoso^d

^aDiscente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos, UNIFESO, Teresópolis, Brasil.

^bDiscente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Serra dos Órgãos, UNIFESO, Teresópolis, Brasil.

^cProfessor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos, UNIFESO, Teresópolis, Brasil.

^dCoordenador do Curso de Biologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos, UNIFESO, Teresópolis, RJ, Brasil.

RESUMO A Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que coexistindo paradoxalmente com a desnutrição, uma epidemia global de sobrepeso e obesidade cresce atualmente em muitas partes do mundo. Dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, indicam que 50% da população brasileira encontra-se acima do peso (sobrepeso e obesidade). A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e sua projeção para 2025 é de cerca de 2,3 bilhões de adultos em sobrepeso e mais de 700 milhões de indivíduos dentro do quadro de obesidade. Nesse cenário, é possível observar o aumento na prevalência da obesidade em mulheres grávidas. A obesidade é uma doença inflamatória, sistêmica e multifatorial que pode contribuir na perda da qualidade de vida e homeostase, favorecendo o surgimento de enfermidades crônicas tais como diabetes, hipertensão, dislipidemia, entre outras. Em que pese, o conhecimento atual sobre o tema, ainda não são inteiramente conhecidas as influências do aleitamento materno e seus reflexos no desenvolvimento ponderal infantil. Esta revisão integrativa objetivou investigar o conhecimento atual sobre a influência do aleitamento materno no desenvolvimento ponderal infantil. Para isso, realizou-se uma análise das publicações indexadas na base de dados do Medline/PubMed[®] do Instituto Nacional de Saúde Americano (*National Institutes of Health*). A pesquisa foi realizada no período compreendido entre 1º de janeiro de 2000 a 1º de junho de 2020, utilizando os descritores na língua inglesa: “*Metabolic imprinting*”, “*Maternal obesity*”, “*Metabolism*”. A pesquisa revelou 66 artigos. Destes, foram selecionados 25 artigos cujo resumo ou texto completo apresentaram compatibilidade com o tema. Embora em sua maioria, os estudos tenham demonstrado uma associação entre a obesidade materna e efeitos deletérios na prole, os mecanismos moleculares subjacentes a má programação fetal continuam desconhecidos. No entanto, sua elucidação poderá viabilizar estratégias terapêuticas que atuem prevenindo ou melhorando suas repercussões.

PALAVRAS-CHAVE obesidade; obesidade materna; metabolismo

Aceito 24 de julho de 2020 *Publicado online* 03 de agosto de 2020

Cite este artigo: Vasconcellos JCB et al. (2020) Influência do “imprinting metabólico” no desenvolvimento infantil: uma revisão integrativa. *Multidisciplinary Reviews* 3: e2020017. DOI: 10.29327/multi.2020017

Influence of “metabolic imprinting” on child development: an integrative review

ABSTRACT The World Health Organization (WHO) warns that coexisting paradoxically with malnutrition, a global epidemic of overweight and obesity is currently growing in many parts of the world. Data from the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome, indicate that 50% of the Brazilian population is overweight (overweight and obese). Obesity is one of the biggest public health problems in the world and its projection for 2025 is about 2.3 billion overweight adults and more than 700 million individuals within the framework of obesity. In this scenario, it is possible to observe the increase in the prevalence of obesity in pregnant women. Obesity is an inflammatory, systemic and multifactorial disease that can contribute to the loss of quality of life and homeostasis, favoring the emergence of chronic diseases such as diabetes, hypertension, and dyslipidemia, among others. Despite

the current knowledge on the subject, the influences of breastfeeding and its reflexes on child weight development are not yet fully known. This integrative review aimed to investigate current knowledge about the influence of breastfeeding on child weight development. An analysis of publications indexed in the Medline/PubMed® database of the National Institutes of Health was performed. The research was carried out in the period from January 1, 2000 to June 1, 2020, using the descriptors in the English language: "Metabolic imprinting", "Maternal obesity", "Metabolism". The research revealed 66 articles. Of these, 25 articles were selected whose abstract or full text was compatible with the topic. Although most studies have shown an association between maternal obesity and harmful effects on offspring, the molecular mechanisms underlying poor fetal programming remain unknown. However, its clarification may enable therapeutic strategies that work to prevent or improve its repercussions.

KEYWORDS: maternal obesity, metabolism, obesity

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*) alerta que coexistindo paradoxalmente com a desnutrição, uma epidemia global de sobrepeso e obesidade cresce atualmente em várias partes do mundo (WHO 2020).

Dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), indicam que 50% da população brasileira encontra-se acima do peso (ABESO 2008).

A obesidade representa um dos maiores problemas de saúde pública mundial e sua projeção para 2025 é de cerca de 2,3 bilhões de adultos em sobrepeso e mais de 700 milhões de indivíduos dentro do quadro de obesidade (WHO 2020).

Nesse cenário, é possível observar o aumento na prevalência da obesidade em mulheres grávidas. A obesidade é uma doença inflamatória, sistêmica e multifatorial que pode contribuir na perda da qualidade de vida e homeostase, favorecendo o surgimento de enfermidades crônicas tais como diabetes, hipertensão, dislipidemia, entre outras (Wanderley e Ferreira 2007).

Em que pese, o conhecimento atual sobre o assunto, ainda não são completamente conhecidas as alterações na composição do leite materno de mulheres grávidas obesas, assim como seus reflexos no desenvolvimento ponderal de recém-nascidos.

A hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade não é recente. Contudo, resultados controversos têm sido relatados e o tema permanece extremamente atual, principalmente face ao importante aumento observado na prevalência da obesidade infantil (Balaban 2004).

Estudos epidemiológicos e experimentais têm sugerido que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo podem afetar sua suscetibilidade a enfermidades crônicas na idade adulta, tais como hipertensão, doença cardiovascular e diabetes do tipo 2, o que tem recebido a denominação de "imprinting metabólico" (Waterland e Garza 1999).

O termo descreve um fenômeno através do qual uma experiência nutricional precoce, atuando durante um período crítico e específico do desenvolvimento, acarretaria um efeito duradouro e persistente ao longo da vida do indivíduo, predispondo-o a determinadas doenças.

Waterland e Garza (1999) propuseram alguns potenciais mecanismos por meio dos quais o fenômeno do "imprinting metabólico" poderia ocorrer, entre eles, a indução de variações na estrutura de determinados órgãos (modificações na vascularização, inervação ou na justaposição dos diferentes tipos celulares dentro do órgão), alterações no número de células e diferenciação metabólica (alterações na expressão de determinados genes, produzindo variações na produção de enzimas, hormônios, receptores hormonais, transportadores transmembranares, etc).

O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido, dando continuidade à nutrição iniciada na vida intra-uterina. Vários fatores bioativos estão presentes no leite humano, entre

eles hormônios e fatores de crescimento, que irão atuar sobre o crescimento, diferenciação e a maturação funcional de órgãos específicos, influenciando vários aspectos do desenvolvimento.

A composição única do leite materno, poderia, portanto, estar implicada no processo do "imprinting metabólico", alterando por exemplo o número e/ou tamanho dos adipócitos ou induzindo o fenômeno de diferenciação metabólica (Waterland e Garza 1999).

Este estudo tem por objetivo investigar o conhecimento atual sobre a influência do aleitamento materno no desenvolvimento ponderal de recém-nascidos.

Métodos

Realizou-se uma análise das publicações indexadas na base de dados do Medline/PubMed® (*National Library of Medicine*) do Instituto Nacional de Saúde Americano (*National Institutes of Health*). A pesquisa foi realizada no período de 1º de janeiro de 2010 a 1º de junho de 2020, utilizando os descritores na língua inglesa: "Metabolic imprinting", "Maternal obesity", "Obesity", "Metabolism".

Resultados

A busca revelou 66 publicações, e destas foram selecionadas 11 cujo resumo ou texto completo apresentaram compatibilidade com o tema.

Discussão

Em 2019, a OMS estimou que 38,2 milhões de crianças com menos de 5 anos apresentavam sobrepeso ou obesidade (WHO 2020).

Vários estudos avaliaram associações entre a exposição intra-uterina ao Diabetes gestacional e obesidade infantil, e entre estes, Hillier et al (2007) determinaram como a faixa da glicemia materna medida na gravidez se relacionava ao risco de obesidade na infância. O estudo concluiu, que a hiperglicemia na gravidez se associou a um risco aumentado ($P < 0,0001$) de obesidade infantil. Os autores enfatizaram a necessidade de pesquisas para determinar se o tratamento do Diabetes gestacional pode ser um fator de risco modificável para a obesidade infantil.

Crianças nascidas de mães obesas correm maior risco de obesidade e Diabetes Mellitus do Tipo 2 na idade adulta, o que foi chamado de ciclo intergeracional de obesidade e diabetes (Ma e Popkin 2017).

Originalmente o conceito foi introduzido com o paradigma de David Barker (Desenvolvimento da Hipótese de Saúde e Doença), que postulou que condições intra-uterinas abaixo do ideal se associam ao risco de doença na vida adulta. Barker observou maior risco de doença cardiovascular em indivíduos com baixo peso ao nascer (Barker 1995).

Ambientes metabólicos intra-uterinos adversos, como fome, obesidade materna e/ou Diabetes gestacional, podem levar a adaptações placentárias e fetais permanentes resultando em desadaptações e risco aumentado de distúrbios metabólicos, endócrinos e cardiovasculares na fase adulta (Leusser e Chen 2018).

Sullivan et al (2011) citaram que os sistemas fetais mais vulneráveis à esta programação deletéria seriam o sistema nervoso central e o sistema cardiometabólico (fenômeno conhecido como "imprinting metabólico").

Embora a maioria dos estudos tenha se concentrado no ambiente materno, Rando e Simmons (2015) aduziram que a evidente exposição paterna à obesidade ou ao diabetes pode resultar no desenvolvimento posterior de distúrbios metabólicos na prole.

Raros estudos avaliaram os efeitos combinados da obesidade materna e paterna na gravidez e na saúde fetal. Dois estudos em tecnologia de reprodução humana, não encontraram efeito da obesidade materna e paterna no estabelecimento da gravidez (Kupka et al 2011; Schliep et al 2014).

Estudos em animais confirmaram que em roedores, a adipogênese é estabelecida principalmente durante a lactação, enquanto nos mamíferos superiores (ovinos e primatas) ocorre principalmente antes do nascimento. Apesar da diferença de vulnerabilidade e da variedade de modelos nutricionais, mecanismos comuns de programação de tecido

adiposo foram descritos em mamíferos (Lukaszewski et al 2013). Desse modo, pesquisadores aventaram que o tecido adiposo é o alvo preferido para a programação resultante de um desequilíbrio nutricional perinatal. Assim, o feto/recém-nascido exposto à desnutrição, hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia (no caso do Diabetes gestacional) perinatal apresenta uma ativação da adipogênese e lipogênese, levando à hipertrofia de seus adipócitos. Da mesma forma, a supernutrição e subsequente alteração da composição e quantidade do leite durante a lactação ou após o desmame, exacerbaria a adiposidade na idade adulta, demonstrando os efeitos deletérios do crescimento pós-natal acelerado (Lukaszewski et al 2011; Borengasser et al 2013).

Embora grandes estudos epidemiológicos tenham mostrado uma associação entre obesidade materna e resultados adversos para a prole (Quadro 1), os mecanismos subjacentes permanecem incertos.

Quadro 1 Estudos epidemiológicos.

Autor(es)/ano	Distúrbio relacionado à obesidade materna
Reynolds et al (2014)	Probabilidade aumentada de desenvolver distúrbios do espectro do autismo em filhos de mulheres obesas ou com ganho de peso gestacional excessivo em comparação com seus controles.
Krakowiack et al (2012)	Mães obesas tiveram uma probabilidade cerca de 70% maior de ter um filho com transtorno do espectro do autismo em comparação com mães magras.
Paulson et al (2014)	Probabilidades aumentadas de incapacidade intelectual leve ou déficit cognitivo em crianças obesas em várias coortes dos EUA.
Rodrigues et al (2008)	O ganho de peso gestacional excessivo teve um efeito sinérgico com a obesidade materna pré-gestacional no aumento da incidência de TDAH na prole.
Schaefer et al (2000)	Associação entre obesidade materna e esquizofrenia em filhos adultos em um grande estudo de coorte retrospectivo.
Pan et al (2014)	Aumento no risco relativo de paralisia cerebral na prole foi observado à medida que o IMC (Índice de massa corporal) materno aumentou de sobrepeso para obesidade mórbida.

Mecanismos putativos associados aos efeitos deletérios no desenvolvimento neurológico da prole, incluem excesso de ácidos graxos maternos circulantes ou glicose; deficiências maternas de vitamina D, B₁₂, folato e/ou ferro; desequilíbrio de ácidos graxos n-3/n-6 ou deficiência relativa de ácidos graxos n-3, alterações na sinalização serotoninérgica e dopaminérgica e um ambiente lipotóxico pró-inflamatório para o cérebro fetal (Szostak-Wegierek 2014; Mehta et al 2014; Kang et al 2014).

Considerações finais

Embora os estudos pesquisados tenham demonstrado uma associação entre a obesidade materna e efeitos deletérios na prole, os mecanismos moleculares subjacentes a má programação fetal continuam desconhecidos. No entanto, sua elucidação poderá viabilizar estratégias terapêuticas que atuem prevenindo ou melhorando suas repercussões.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Referências

Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) (2008) Mapa da Obesidade. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapaobesidade>>.

- Balaban G, Silva GAP (2004) Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. *Jornal de Pediatria* 80:7-16.
- Barker DJ (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *The British Medical Journal* 311:171–174.
- Borengasser SJ, Zhong Y, Kang P, Lindsey F, Ronis MJJ, Badger TM, Gomez-Acevedo H, Shankar K (2013) Maternal obesity enhances white adipose tissue differentiation and alters genome-scale DNA methylation in male rat offspring. *Endocrinology* 154:4113–4125.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ (2007) Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 30:2287–2292.
- Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD (2014) Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *Journal of neuroinflammation* 11:156.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I (2012) Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 129:e1121–e1128.
- Kupka MS, Gnoth C, Buehler K, Dahncke W, Kruessel JS (2011) Impact of female and male obesity on IVF/ICSI: Results of 700,000 ART-cycles in Germany. *Gynecological endocrinology* 27:144–149.
- Lesseur C, Chen J (2018) Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. *Current environmental health reports* 5:531–543.
- Lukaszewski MA, Eberlé D, Vieau D, Breton C (2013) Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 305:E1195–E1207.
- Lukaszewski MA, Mayeur S, Fajardy I, Delahaye F, Dutriez-Casteloot I, Montel V, Dickes-Coopman A, Laborie C, Lesage J, Vieau D, Breton C (2011) Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 301:E548–E559.
- Ma RCW, Popkin BM (2017) Intergenerational diabetes and obesity—A cycle to break? *PLoS medicine* 14:e1002415.
- Mehta SH, Kerver JM, Sokol RJ, Keating DP, Paneth N (2014) The association between maternal obesity and neurodevelopmental outcomes of offspring. *The Journal of pediatrics* 165:891–896.
- Pan C, Deroche CB, Mann JR, McDermott S, Hardin JW (2014) Is prepregnancy obesity associated with risk of cerebral palsy and epilepsy in children? *Journal of child neurology* 29:NP196–NP201.
- Paulson JF, Mehta SH, Sokol RJ, Chauhan SP (2014) Large for gestational age and long-term cognitive function. *American journal of obstetrics and gynecology* 210:e341–e344.
- Rando OJ, Simmons RA (2015) I'm eating for two: Parental dietary effects on offspring metabolism. *Cell* 161:93–105.
- Reynolds LC, Inder TE, Neil JJ, Pineda RG, Rogers CE (2014) Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants. *Journal of perinatology* 34:688–692.
- Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, Olsen J, Obel C, Taanila A, Ebeling H, Linnet KM, Moilanen I, Jarvelin MR (2008) Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: Evidence from three prospective pregnancy cohorts. *International journal of obesity* 32:550–557.
- Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, Susser ES (2008) Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia bulletin* 26:275–286.
- Schliep KC, Mumford SL, Ahrens KA, Hotaling JM, Carrell DT, Link M, Hinkle SN, Kissell K, Porucznik CA, Hammoud AO (2014). Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 103:388–395.
- Sullivan EL, Nousen EK, Chamblou KA (2014) Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiology and behavior* 123:236–242.
- Szostak-Wegierek D (2014) Intrauterine nutrition: Long-term consequences for vascular health. *International journal of women's health* 6:647–656.
- Wanderley EM, Ferreira VA (2010) Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência e Saúde Coletiva* 15:185–194.
- World Health Organization (WHO) (2020) Obesity and overweight. Available from: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.
- Waterland RA, Garza C (1999) Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *The American journal of clinical nutrition* 69:179–97.