



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

OBESIDADE INFANTIL E EPIGENÉTICA: ESTUDO CIENCIOMÉTRICO

¹Camila Carolina Aparecida Conejo, ¹Vanessa Aparecida André de Oliveira,
^{1,*}Fernanda Shizue Nishida, ²Tânia Maria Gomes da Silva and ²Marcelo Picinin Bernuci

¹Nutricionista

²Docente do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde do Centro Universitário de Maringá;
Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI) –Maringá, Paraná, Brasil

ARTICLE INFO

ArticleHistory:

Received 06th June, 2019

Received in revised form

17th July, 2019

Accepted 09th August, 2019

Published online 28th September, 2019

Key Words:

Nutritional Status. Epigenetics. Fetal Programming.

ABSTRACT

This is a scientometric study of the international scientific literature aiming to quantify research in the area of childhood obesity and epigenetics. Forty-five studies were analyzed in relation to the research site, the central theme and the impact factor of the journals that published the works. Studies are scarce, but most of them showed that environmental insults such as antibiotic use, smoking, breastfeeding or infant formula use, air pollution, among others, during intrauterine and early life, as well as pre BMI, gestational diabetes, gestational diabetes, and weight gain in pregnancy have an impact on the genesis of diseases such as obesity through epigenetic mechanisms.

Copyright © 2019, Camila Carolina Aparecida Conejo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Camila Carolina Aparecida Conejo, Vanessa Aparecida André de Oliveira, Fernanda Shizue Nishida, Tânia Maria Gomes da Silva and Marcelo Picinin Bernuci. 2019. "Obesidade infantil e epigenética: estudo cienciométrico.", *International Journal of Development Research*, 09, (09), 29756-29759.

INTRODUCTION

A obesidade é uma doença não comunicável (DNC) que atinge os países desenvolvidos e os em desenvolvimento, afetando fisiologicamente e psicossocialmente os doentes (Hu, 2011). a obesidade tem atingido a população infantil, de modo alarmante. No Brasil, segundo dados do sistema de vigilância alimentar e nutricional - ministério da saúde (sisvan – ms, 2018), entre os meses de janeiro a setembro de 2018, de um total de 1.108.367 crianças (0 a 5 anos), 19,11% apresentaram risco de sobrepeso, 7,61% apresentaram sobrepeso e 4,9% apresentaram obesidade. classicamente, a obesidade infantil está associada à inflamação, resistência insulínica síndrome cardiometabólica (Codoñer-Franch *et al.*, 2011; Chiavaroli *et al.*, 2009; ustundag *et al.*, 2007; Faienza, francavilla e Goffredo, 2012), bem como ansiedade (Allender e Rayner, 2007), baixa autoestima (Daniels, 2009), distúrbios alimentares (Schienkiewitz *et al.*, 2006), problemas emocionais (Regitz-Zagrosek, Lehmkühl e Weickert, 2006) e ao baixo rendimento escolar (Astrup e Finer, 2000),

amplificando as repercussões dessa condição na qualidade de vida de crianças e jovens. A obesidade não possui uma etiologia singular e sim um grupo heterogêneo de condições que, em última análise, resultam no fenótipo de obesidade. David Barker propõe que insultos ambientais durante a vida intrauterina aumentam o risco para as doenças crônicas não transmissíveis (como intolerância à glicose, hiperlipidemia, hipertensão arterial e obesidade) na vida adulta, originando a hipótese da programação fetal das doenças (Yajnik, 2014). A hipótese da programação fetal foi estendida e atualmente os estudiosos da Origem Desenvolvimentista da Saúde e Doença – Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) incluíram as evidências referentes aos insultos nos primeiros meses de vida como reforçadores da programação fetal (Wadhawa, *et al.*, 2010). Hoje, é sabido que um dos mecanismos da programação metabólica consiste em alterações na expressão dos genes, as quais são mediadas por estímulos externos, resultando em um determinado fenótipo (doença). Esses são os chamados mecanismos epigenéticos (Waterland; Michels, 2007). Frente à crescente epidemia de obesidade, em especial a obesidade infantil o presente estudo tem por objetivo quantificar as pesquisas na área da obesidade infantil e epigenética.

*Corresponding author: Fernanda Shizue Nishida
Nutricionista.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada nas bases de dados indexados no United States National Library of Medicine (PubMed), acessada pelo site <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, e também na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), acessada pelo site <http://bvsalud.org>. A pesquisa foi realizada em setembro de 2018, utilizando os descritores “childhood obesity” e “epigenetic”. Foram incluídos apenas os artigos que avaliaram a relação entre obesidade infantil e epigenética, realizados em seres humanos, publicados na língua inglesa, disponíveis na íntegra nas bases de dados utilizadas e publicados ao longo dos últimos cinco anos. Artigos com pesquisa animal foram excluídos da análise. A origem dos estudos foi verificada a partir da pesquisa do nome do primeiro autor. Outro item analisado foi o Fator de Impacto (FI) da revista onde cada estudo foi publicado, este foi obtido no site <https://www.researchgate.net>. O FI foi classificado em 5 grupos, são eles: sem Fator de Impacto; < 0,999; ≥ 1,0 – 3,999; ≥ 4,0 – 6,999 e ≥ 7,0. Os artigos foram categorizados de acordo com seus temas centrais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados PubMed, foram identificados inicialmente 46 estudos, sendo 33 destes excluídos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Assim, para esta base de dados, 13 artigos foram analisados. Na base de dados BVS, foram identificados um total de 83 estudos, sendo 47 excluídos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e 04 excluídos, pois se repetiam na base de dados PudMed, totalizando, portanto, 32 artigos. Ao final, somando os artigos provenientes das duas bases de dados, um total de 45 artigos foi analisado. A Figura 1 apresenta dados referentes à localização da realização dos estudos analisados. Nota-se que a maioria dos estudos (40%) foram realizados nos Estados Unidos, seguido pela China (13%). O resultado da distribuição geográfica dos estudos sugere certa preocupação dos pesquisadores com o crescente número de crianças que sofrem com a obesidade e suas comorbidades e com o mecanismo epigenético da doença, especialmente nos Estados Unidos em que, segundo dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e National Center for Health Statistics 13,9% das crianças entre 2 e 5 anos de idade apresentam obesidade (Hales; Carroll; Fryar; Ogden, 2017).

A Figura 2 apresenta dados referentes à distribuição temática dos estudos analisados. Os 45 artigos foram separados em 16 categorias temáticas. A maior parte deles, 28,88 %, apresenta como tema comum à exposição fetal ou no início da vida a situações que alteram o metabolismo e predispõe os indivíduos a obesidade. Os principais insultos encontrados nos trabalhos foram: nutrição materna, tabagismo, exposição a antibióticos e poluição ambiental, por exemplo. O estudo da origem fetal das doenças teve início com Barker e Hales que estudaram a população de Hertfordshire - Inglaterra desenvolvendo a hipótese do fenótipo poupador. Tais autores propõem que Diabetes tipo 2 é consequência da exposição fetal à desnutrição calórica-protéica que faz com que não haja um desenvolvimento adequado das células beta das ilhotas de Langerhans, pois não há glicose e aminoácidos suficientes para o tecido, o feto priorizaria o crescimento e desenvolvimento de órgãos nobres. O estado reduzido das células beta é mantido no indivíduo, no entanto, quando este encontra abundância de

nutrientes não consegue processá-los, apresentando intolerância à glicose (Hales; Barker, 1992, Hales; Barker, 2001). A obesidade será então disparada quando o indivíduo com intolerância à glicose programada *in utero* apresentar um balanço calórico positivo, consumindo mais calorias do que gastando (Hales, Barker 2001). A programação fetal de doenças também foi observada na população nascida após o evento conhecido como Inverno da Fome (novembro de 1944 a maio 1945), período no qual a Alemanha nazista ocupou a Holanda e provocou a restrição no fornecimento de alimentos. Estima-se que o consumo calórico diário de energia no início da ocupação em novembro era menor que 1000 calorias e de dezembro a abril variava de 400 a 800 calorias (Roseboom *et al.*, 2000). Os trabalhos de Roseboom e colaboradores mostraram que a desnutrição no primeiro trimestre de gestação aumenta o risco da criança de desenvolver doença coronariana, aumenta o seu perfil lipídico aterogênico e faz com que tais crianças apresentem maior IMC quando adultos; já aqueles indivíduos que sofreram de desnutrição no último trimestre de gestação tinham tolerância à glicose reduzida. Segundo os autores, as doenças cardiovasculares podem ser vistas como o preço pago pelas adaptações bem-sucedidas do feto para crescer frente a um ambiente intrauterino desfavorável (Roseboom *et al.*, 2000, Roseboom *et al.*, 2001).

Taveras e colaboradores (2009) mostraram que o aumento excessivo de peso nos primeiros 6 meses de vida, aumenta o risco para a obesidade na vida adulta mais do que o peso ao nascer. Fatores ambientais, ou seja, estímulos externos como dieta materna, infecções, uso de medicamentos, tabaco, álcool, poluição e estresse contribuem para a regulação epigenética no feto, alterando o tipo de informação que deveria ser enviada do seu DNA para a síntese de proteínas, promovendo mudanças a nível celular, tecidual e de sistemas no indivíduo (Waterland e Michels, 2007). As alterações epigenéticas nesse período crucial de formação do indivíduo podem levar a mudanças permanentes na estrutura e função do organismo (fenótipo), que é chamado de programação metabólica (Waterland, Michels, 2007).

A próxima categoria de temas pesquisados abrange o estado nutricional materno como o IMC pré-gestacional, o ganho de peso durante a gestação e o diabetes gestacional com 15,55% dos artigos. Os achados nesse âmbito das pesquisas vêm de encontro com a mudança no cenário epidemiológico da população, isto é, anteriormente os efeitos da desnutrição na gestação eram vistos na forma de doença na prole, já hoje em dia o excesso de energia para o feto e para o recém-nascido, fornecida por meio da placenta e da lactação, também traz consequências adversas às crianças. A hiperglicemia materna, por exemplo, leva a hiperinsulinemia e ao aumento do depósito de gordura no feto, originando um fenótipo macrossômico; recém-nascidos de mães obesas ou com diabetes apresentam maior risco de desenvolver desordens metabólicas, mesmo durante a infância (Boney *et al.* 2005). Gluckman e colaboradores (2014) propuseram que a relação entre o peso ao nascer e a chance de desenvolver doença metabólica na vida adulta tem o formato de U, mostrando que tanto os recém-nascidos com baixo peso como os com peso aumentado tem maiores chances de desenvolverem doenças metabólicas. Os estudos epigenéticos, por sua vez, foram encontrados em 6 artigos, representando 13,33% do total, são estudos que abordam a relação entre o estado de metilação de genes específicos e a obesidade infantil.

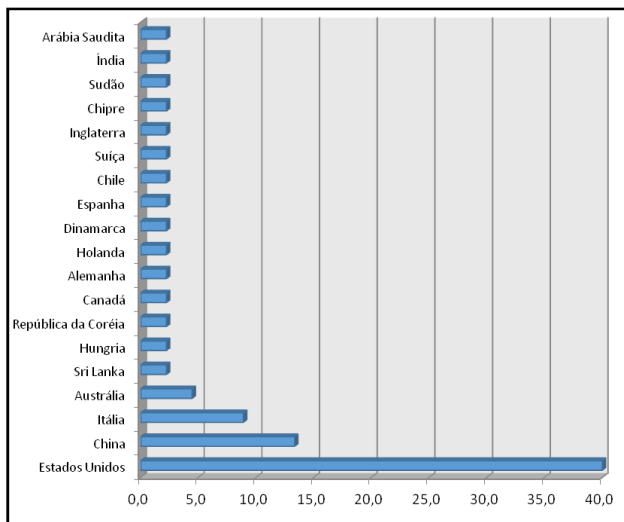


Figura 1. Distribuição geográfica dos estudos analisados

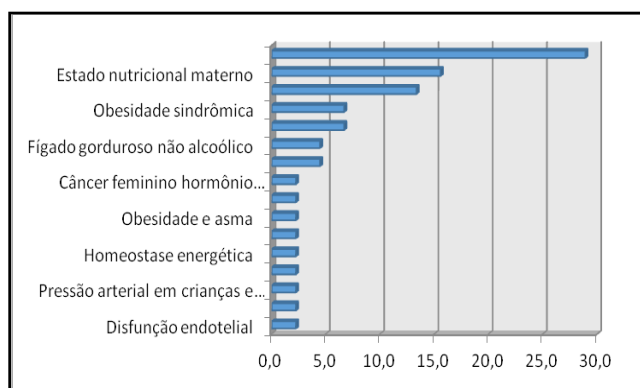


Figura 2. Distribuição temática dos estudos analisados

Figura 3. Distribuição do número e percentual dos artigos segundo fator de impacto das revistas

Fator de impacto	N	%
Sem Fator de Impacto	2	4,4
< 0,999	3	6,7
≥ 1,0 - 3,999	26	57,8
≥ 4,0 - 6,999	13	28,9
≥ 7,0	1	2,2
Total	45	100

Os mecanismos epigenéticos atuam no silenciamento ou ativação de genes que são os responsáveis pela informação da síntese proteica. A informação contida no DNA flui para o RNA e, por fim, para uma proteína, esse fluxo de informação do DNA para o RNA e do RNA para a proteína é governado por mecanismos epigenéticos. São três os mecanismos envolvidos: (1) a metilação do DNA, que impede a transcrição, isto é, “silencia” o gene; (2) modificações químicas de histonas (acetilação, metilação, etc.) que alteram a estrutura e transcrição da cromatina; e (3) micro RNAs que interferem na tradução do RNA mensageiro (Yajnik, 2014). Segundo Horst, Carvalho e Vettore (2017) a informação epigenética possui elevado grau de plasticidade sendo inerentemente reversível. Três critérios independentes devem ser atendidos para que um determinado sinal molecular possa ser, de fato, considerado epigenético. Dentre eles: Ter um mecanismo de autopropagação, ou seja, caminhos que expliquem como a assinatura molecular é reproduzida após a replicação do DNA e a divisão celular. Ser hereditário, apresentar forma de transmissão autossustentada para os descendentes e por fim,

ser reversível (Horst; Carvalho; Vettore; 2017). As modificações epigenéticas ocorrem em genes específicos e em células específicas alterando a expressão do gene e promovendo alterações fisiológicas no indivíduo. Para ilustrar tal mecanismo, Lillycrop *et al.* (2005) mostrou que em modelos animais a restrição materna de proteínas promoveu a redução da metilação da região promotora do gene proliferador-activated receptor α (PPAR- α) no fígado, a hipometilação da região promotora do gene leva ao aumento na expressão da enzima acetil-CoA oxidase, enzima chave na β -oxidação, influenciando o metabolismo de carboidratos e lipídios. Por outro lado, o modelo animal que recebeu dieta pobre em proteínas associado à suplementação de folato não apresentou hipometilação da região promotora do PPAR- α (apud Gluckman *et al.* 2014). Foram encontrados 3 artigos (6,66%) que abordam a obesidade síndrome em crianças e adolescentes e mecanismos genéticos e epigenéticos, bem como outros 3 artigos (6,66%) que tratam da síndrome metabólica. Com 2 artigos cada (4,44%), foram estabelecidas mais duas categorias, são elas: fígado gorduroso não-alcoólico e pseudoparatiroidismo 1B. Os demais artigos foram classificados em categoria única e juntos somam 20% dos trabalhos.

As duas categorias com a maior parte dos trabalhos têm como tema principal insultos em fases críticas de desenvolvimento, os quais, segundo nosso referencial teórico, explicam o mecanismo de desenvolvimento da doença obesidade em idade tão precoce. O maior interesse de estudo do presente trabalho abrange essas duas categorias temáticas supracitadas, que apresentam trabalhos interessantes no sentido de ajudar a compreender melhor a importância de uma gestação e lactação saudável para as futuras gerações. Na figura 3, representa-se a distribuição do fator de impacto das revistas que publicaram os trabalhos referentes à obesidade infantil e epigenética, refletindo, assim, a qualidade das revistas que se interessaram pelo assunto. A revista Science Translational Medicine apresenta o maior fator de impacto, isto é, 16,71, com o artigo Effects of obesity on hormonally driven cancer in women (Moley, K.H. e Colditz, G.A. 2016). A maior parte dos artigos (59%) foram publicados em revistas com fator de impacto entre 1,0 e 3,999. Dentro deste intervalo, encontra-se a revista que mais publicou artigos, a Pediatric Obesity (FI: 3,98), com três publicações que atendem ao interesse desse estudo sobre o assunto, a saber: “DNA methylation of miRNA coding sequences putatively associated with childhood obesity” (Mansego *et al.* 2017); “Genetic and epigenetic associations to obesity-related appetite phenotypes among African-American children” (Gardner, Sapienza e Fisher, 2015); “Does near-roadway air pollution contribute to childhood obesity?” (Mcconnell *et al.* 2016). A revista PLOS ONE, segundo informação obtida em seu site, não considera o Fator de Impacto como uma métrica confiável ou útil para avaliar o desempenho de artigos individuais. Essa revista, por sua vez, apoia a DORA - a Declaração de São Francisco sobre Avaliação de Pesquisa - e não promove os Fatores de Impacto da revista. Por esse motivo, então, as duas publicações (5%) da revista supracitada foram colocadas em uma classificação a parte. Três trabalhos (7%) foram publicados em revistas de menor fator de impacto (<0,999). Treze trabalhos (30%) foram publicados em revistas com FI mais elevado (>4,0 – 6,999), são elas: Journal of Hypertension (4,092), Scientific Reports (4,122), Atherosclerosis (4,467), Epigenetics (4,918), International Journal of Obesity (5,151), Journal of Clinical

Endocrinology and Metabolism (5,789) e Advances in Nutrition (6,853), todas elas com trabalhos interessantes.

Conclusão

Conclui-se que a relação entre obesidade infantil e epigenética é um tema atualmente escasso, porém de grande relevância. Até o momento, a maioria dos estudos mostra que insultos ambientais durante a vida intrauterina e no início da vida, bem como o status nutricional materno tem impacto na gênese de doenças como a obesidade por meio de mecanismos epigenéticos.

REFERÊNCIAS

- Allender, S., Rayner M. 2007. The burden of overweight and obesity related ill health in the UK. *Obesity Reviews*, Inglaterra, volume 8, 5: 467-473.
- Astrup, A., Finer, N. 2000. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? *Obesity Reviews*, Inglaterra, volume 1, 2: 57-59.
- Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R., Vohr, B.R. 2005. Metabolic syndrome in childhood: association with birthweight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, volume 115, número 3:290-296.
- Brasil. (2018) Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). Base de dados, disponível em: <<http://dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvanV2/relatoriopublico/index>>.
- Chiavaroli, V. et al. 2009. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*, Elk Grove Village, Illinois, volume 124, número 2: 695-702.
- Codoner-Franch, P. et al. 2011. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*. Nova Iorque, volume 158, 6: 369-384.
- Daniels, S. R. 2009. Complications of obesity in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, Londres, 33: 60-65.
- Disponível:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>>.
- Faienza, M.F., Francavilla, R., Goffredo, R. 2012. Oxidative stress and metabolic syndrome in children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, [S.l.], volume 78, 3: 158-164.
- Gardner, K.R., Sapienza, C., Fisher, J.O. 2015. Genetic and epigenetic associations to obesity-related appetite phenotypes among African-American children. *Pediatric Obesity*, volume 10, número 6.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Phil, D., Cooper, C., Thornburg, K.L. 2008. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*, volume 359, 1: 61 a 73.
- Hales, C.M., Carroll, M.D., Fryar, C.D., Ogden, C.L. 2017. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>>.
- Hales, C.N., Barker, D.J.P. 1992. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrift phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35: 595-601.
- Hales, C.N., Barker, D.J.P. 2001. The thrift phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, volume 60: 5-20.
- Horst, M.A., Carvalho, A.C., Vettore, A.L. 2017. Fundamentos da Epigenética e Nutrição. In: COMINETTI, C., ROGERO, M.M., HORST, M.A. (Orgs.). *Genômica Nutricional: dos desafios à nutrição molecular*. Barueri – SP: Manole.
- Hu, F.B. (2011). Globalization of diabetes – the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, 34: 1249-1257.
- Kyrou, I., Randeva, H. S., Weickert, M. O 2014. Clinical Problems Caused by Obesity. South Dartmouth (MA):<<http://www.endotext.org>>, 14 de fevereiro de 2014.
- Mansego, M.L., Garcia-Lacarte, M., Milagro, F.I., Marti, A., Martinez, J.A. 2017. DNA methylation of miRNA coding sequences putatively associated with childhood obesity. *Pediatric Obesity*, volume 12, número 1.
- Mcconnell, R., Gilliland, F.D., Goran, M., Allayee, H., Hricko, A., Mittelman, S. Does near-roadway air pollution contribute to childhood obesity? *Pediatric Obesity*, volume 11, número 1.
- Moley, K.H., Colditz, G.A., 2016. Effects of obesity on hormonally driven cancer in women. *Science Translational Medicine*, volume 8, 323: 323-335.
- Regitz-Zagrosek, V., Lehmkuhl, E., Weickert, M. O. 2006. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology*, Berlim, volume 95, 3: 136-147.
- Roseboom, T.J. et al. 2000. Coronary Heart Disease after prenatal exposure to the Dutch famine 1944-5. *Heart*, 84: 595-598.
- Roseboom, T.J. et al. 2001. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology*, volume 185: 93-98.
- Schienkiewitz; A. et al. 2006 Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigations into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [S.l.], volume 84, 2: 427-433.
- Taveras, E.M., Rifas-Shiman, S.L., Belfort, M.B., Kleinman, K.P., Oken, E., Gillman, M.W. 2009. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics*, volume 123, 4: 1177-1183.
- Ustundag, B. et al. 2007. Oxidative status and serum leptin levels in obese prepubertal children. *Cell Biochemistry and Function*, Rockville Pike, volume 25, 5: 479-483.
- Wadhwa, P.D., Buss, C., Entringer, S., Swanson, J.M. 2009. Developmental Origins of Health and Disease: Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms. *Semin. Reprod. Med.*, volume 27, 5: 358-368.
- Waterland, R.A., Michels, K.B. 2007. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Ann. Rev. Nutr.*, volume 27:363-388.
- Yajnik, C. 2014. Transmission of Obesity-Adiposity and Related Disorders from Mother to the Baby. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 1: 8-17.
