





THE ROLE OF DIET IN THE INTERSECTION BETWEEN
EPIGENETICS AND OBESITY: AN INTEGRATIVE
REVIEW



O PAPEL DA DIETA NA INTERSEÇÃO ENTRE EPIGENÉTICA E OBESIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANDRADE, Carolina Araújo Sanches; SILVA, Isabela Moraes da,
SILVA, Lucas Nunes, SOUZA, Aline Cristina d'Ávila

-  **Carolina Araújo Sanches Andrade**, UNIFENAS, Brasil
-  **Isabela Moraes da Silva**, UNIFENAS, Brasil
-  **Lucas Nunes Silva**, UNIFENAS, Brasil
-  **Aline Cristina d'Ávila Souza**, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
ISSN: 2596-3481
Publicação: Mensal
vol. 6, nº. 4, 2024
revista@unifenas.br

Recebido: 02/08/2024
Aceito: 29/08/2024
Publicado: 30/08/2024

ABSTRACT: Introduction: Epigenetics comprehends hereditary and reversible inheritance, without altering the sequence of nitrogenous bases in Deoxyribonucleic Acid (DNA). This occurs due to the interaction between humans and the environment, so that food corresponds to one of the main environmental factors in this area. Objective: to collect information about DNA methylation associated with the development of obesity, based on different types of diet, proposing interventions to improve the living conditions of affected patients. Methods: Integrative Review, with a search carried out in the PubMed database. The search terms “DNA Methylation”, “Obesity”, “Epigenetic and Diet” and “Food and Nutrition” were used and the filters were: free full text dated from 2020 to 2024, in English, Portuguese and Spanish, and the types study (books and documents, clinical study, clinical trial, randomized controlled trial and observational study). Results: Based on the previously stipulated inclusion criteria, 78 articles were identified, of which 12 were included in the review. Discussion and Conclusion: The studies revealed that different diets are related to the methylation of genes involved in the development of obesity, and that breastfeeding could induce epigenetic effects on genes related to obesity in one-year-old children, but a prenatal diet didn't show evidence of methylation. It is essential to adopt balanced and appropriate diets for each individual, whether for preventive or therapeutic purposes.

KEYWORDS: Epigenomics, diet, obesity.

RESUMO: Introdução: A epigenética compreende a uma herança hereditária e reversível, sem que haja alteração da sequência de bases nitrogenadas do Ácido Desoxirribonucleico (DNA). Isso ocorre pela interação entre o ser humano e o ambiente, de modo que a alimentação corresponde a um dos principais fatores ambientais neste âmbito. Objetivo: realizar o levantamento de informações acerca da metilação do DNA associadas ao desenvolvimento da obesidade, a partir de diferentes tipos de alimentação, propondo intervenções para a melhoria das condições de vida dos pacientes afetados. Métodos: Revisão Integrativa, com busca realizada na base de dados PubMed. Foram utilizados os termos de busca “DNA Methylation”, “Obesity”, “Epigenetic e Diet” e “Food and

Nutrition” e os filtros: texto na íntegra gratuito datado de 2020 a 2024, em Inglês, Português e Espanhol, e os tipos de estudo (livros e documentos, estudo clínico, ensaio clínico, ensaio controlado aleatório e estudo observacional). Resultados: A partir dos critérios de inclusão previamente estipulados, foram identificados 78 artigos, dos quais 12 foram incluídos na revisão. Discussão e Conclusão: Os estudos revelaram que diferentes dietas estão relacionadas à metilação de genes envolvidos no desenvolvimento da obesidade, e que a amamentação poderia induzir efeitos epigenéticos em genes relacionados à obesidade em crianças de um ano de idade, porém um dieta pré-natal não evidenciou provas de metilação. Torna-se indispensável a adoção de dietas equilibradas e adequadas para cada indivíduo, seja com finalidade preventiva ou terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenômica, dieta, obesidade.

1 INTRODUÇÃO

A complexidade da alimentação transcende a mera ingestão de nutrientes. Sob esse âmbito, a escolha alimentar influencia profundamente a expressão gênica, que consiste em um processo de decodificação das informações contidas no Ácido Desoxirribonucleico (DNA). Isso a torna responsável pela diversidade de fenótipos existente e pela sobrevivência adaptativa dos seres, seja por mutação ou por interface entre o ambiente e o genoma, como é o caso dos processos epigenéticos. Ao englobar fatores que silenciam ou ativam a expressão gênica, de modo reversível e hereditário, a epigenética se caracteriza pela não alteração da sequência de nucleotídeos do material genético, a partir de micro ácidos ribonucleicos, (microRNAs), da acetilação/desacetilação de histonas ou da metilação do gene. [1] [2]

Dessa forma, é relevante destacar a influência da alimentação como um dos principais fatores ambientais responsáveis pela metilação do DNA. Os nutrientes presentes em certos tipos de alimento podem interferir na transcrição gênica, por meio da ação sobre os fatores de transcrição, os quais estão relacionados à produção de proteínas para a expressão de uma característica. Sob esse contexto, os padrões alimentares e as dietas nutritivas sofreram grande variação ao longo da história, seja pela época ou pela cultura local, o que modificou, por exemplo, a ingestão de alimentos ricos em doadores de metil. Esses doadores contribuem para a proteção ao dano do DNA, de forma que, caso reduzidos na dieta, proporcionam maior expressão de genes relacionados a doenças, como a obesidade. [1] [2] A obesidade é uma doença multifatorial que

atinge mais de 1 bilhão de pessoas no mundo [3]. Isso faz com que exista um interesse da saúde pública global em reverter os casos e mitigar seus danos, visto que o excesso de peso e de gordura é um fator de risco para problemas crônicos, como a diabetes e a hipertensão arterial. Sendo assim, na busca por melhoria do metabolismo, a epigenética alimentar também tem se apresentado como uma alternativa associada, não como causa, e sim como tratamento e reversão dos casos de obesidade e a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

Desse modo, este estudo se desenvolve a partir da análise e do levantamento dos principais aspectos da influência da alimentação, como fator ambiental da epigenética, tanto no desenvolvimento quanto no tratamento da obesidade, mediante a metilação do DNA, além de compreender como isso afeta a sociedade contemporânea. Isso justifica o motivo do estudo em um país, como o Brasil, no qual a industrialização e a urbanização geraram mudanças no padrão alimentar ao longo da história e na saúde pública. Sendo assim, os objetivos são: 1) realizar o levantamento de informações acerca da metilação do DNA associadas ao desenvolvimento da obesidade, a partir de diferentes tipos de alimentação, propondo intervenções para a melhoria das condições de vida dos pacientes afetados; 2) confrontar as informações levantadas acerca do uso da epigenética como tratamento para a obesidade;

2 METODOLOGIA

Esse trabalho se trata de uma revisão integrativa, que aborda os mecanismos da alimentação que regem a metilação do DNA e seus impactos no desenvolvimento da obesidade. A revisão integrativa compreende 5 etapas: estabelecimento do problema, seleção da amostra, caracterização dos estudos, análise e discussão dos resultados e apresentação.

A busca foi realizada entre Março e Abril de 2024, na base de dados PubMed; sendo os artigos disponibilizados em Português, Inglês e Espanhol e datados entre 2020 e 2024. Para essa pesquisa, foram utilizados os descritores DNA Methylation, Obesity, Epigenetic e Diet, Food and Nutrition, cadastrados na base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) combinados. Para a maior eficácia dos resultados, foi utilizado o conectivo AND na criação das combinações, sendo elas “DNA Methylation AND Obesity”, “Epigenetic AND Obesity” e “DNA Methylation AND Obesity AND Diet, Food, and Nutrition”.

Assim, houve a aplicação do filtro de texto na íntegra gratuito e o de tipos de estudo - incluindo livros e documentos, estudo clínico, ensaio clínico, ensaio controlado aleatório e estudo observacional -. Em seguida, determinou-se a inclusão de artigos que tratam de estudos e casos relacionados a associação entre efeitos epigenéticos da alimentação e o desenvolvimento ou tratamento da obesidade, assim como a exclusão de textos encontrados em duas ou mais combinações de pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das buscas conforme as estratégias definidas

na seção de materiais e métodos estão apresentados no fluxograma abaixo.

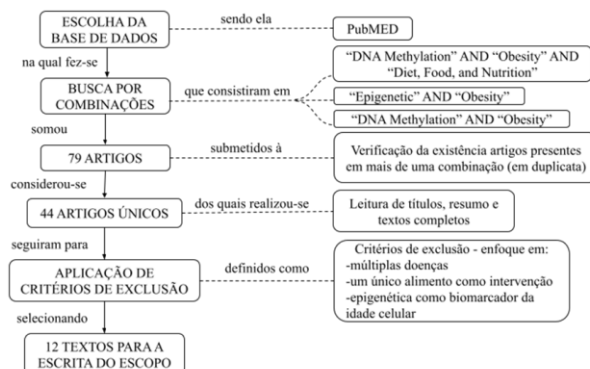


Figura 1. Fluxograma sobre buscas realizadas nas bases de dados e artigos incluídos na Revisão Integrativa

A estratégia da busca inicial resultou em 79 exemplares. Conforme a exclusão de duplicatas e a aplicação dos critérios de exclusão, apresentados no fluxograma acima, foram retirados 67 artigos, o que resultou na seleção de 12 exemplares para a escrita do escopo.

O quadro abaixo representa os principais aspectos dos artigos selecionados, associados aos mecanismos da alimentação na metilação do DNA e no desenvolvimento da obesidade, foco do presente estudo.

Autores/Ano	Título	Periódico	País	Objetivo	Método
Laura W Bowers, Steven S Doerfling, Meghan G Shamsunder, Claire G Lineberger, Emily L Rossi, Stephanie A Montgomery, Michael F Coleman, Weida Gong, Joel S Parker, Anthony Howell, Michelle Harvie, Stephen D Hursting, 2022 (4)	Revertendo os efeitos genômicos, epigenéticos e triplo-negativos da obesidade no câncer de mama	Cancer Prevention Research	Estados Unidos	Investigar a reversibilidade dos efeitos pró-cancerígenos da obesidade mediante dietas de restrição calórica.	Ensaio clínico
Chiara Mando, Silvio Abati, Gaia Maria Anelli, Chiara Favero, Anais Serati, Laura Dion, Marta Zambon, Benedetta Albetti, Valentina Bollati, Irene Cetin, 2022 (5)	Perfil epigenético na saliva de mulheres grávidas obesas	Nutrients	Itália	Avaliar os níveis de miRNAs salivares em um grupo de mulheres grávidas obesas que foram previamente caracterizadas profundamente por doenças periodontais.	Estudo observacional de caso-controle

Anne Hoffmann, Anat Yaskolka Meir, Tobias Hagemann, Paul Czechowski, Luise Müller, Beatrice Engelmann, Sven-Bastian Haange, Ulrike Rolle-Kampczyk, Gal Tsaban, Hila Zelicha, Elud Rinott, Alon Kaplan, Ilan Shelef, Michael Stummvoll, Matthias Blüher, Liming Liang, Uta Ceglarek, Berend Isermann, Martin von Bergen, Peter Kovacs, Maria Keller, Iris Shai, 2023 (6)	Uma dieta mediterrânea verde rica em polifenóis aumenta o potencial regulatório epigenético: o ensaio clínico randomizado DIRECT PLUS	Metabolism	Israel	Analisar os efeitos da dieta verde Dieta-MED nos níveis de metilação e transcrição para destacar os mecanismos moleculares subjacentes às melhorias metabólicas observadas.	Ensaio clínico
Nereyda Carolina Garcia-Alvarez, José Ignacio Riezu-Boj, J Alfredo Martinez, Sonia Garcia-Calzon, Fermín I Millagro, 2023 (7)	Uma ferramenta preditiva baseada em dados de metilação do DNA para perda de peso personalizada por meio de diferentes estratégias dietéticas: um estudo piloto	Nutrients	Espanha	Determinar a associação entre a metilação do DNA no início do estudo e a porcentagem de perda de IMC após duas intervenções dietéticas, a fim de projetar um modelo de predição para avaliar a porcentagem de perda de IMC com base em dados de metilação.	Estudo piloto
Xiang Li, Xiaojian Shao, Lydia A Bazzano, Qiaochu Xue, Boryana S Koseva, Elin Grundberg, Iris Shai, George A Bray, Frank M Sacks, Lu Qi, 2022 (8)	Metilação do DNA no sangue no TXNIP e alterações glicêmicas em resposta a intervenções dietéticas para perda de peso: o estudo POUNDS perden	International Journal of Obesity	Estados Unidos	Testar a hipótese de que o nível basal de DNAm no TXNIP no sangue pode estar associado a características glicêmicas e suas mudanças em resposta a intervenções dietéticas para perda de peso.	Ensaio clínico randomizado
Sunil K Saini, Arashdeep Singh, Manisha Saini, Marta Gonzalez-Freire, Christian Leeuwenburgh, Stephen D Anton, 2022 (9)	Regime alimentar com restrição de tempo afeta diferencialmente a expressão circulatória de miRNA em adultos mais velhos com sobrepeso	Nutrients	Itália	Examinar os efeitos de um regime com restrição de tempo, de 4 semanas, no miRNA circulatório global de participantes mais velhos (>65 anos) com sobrepeso.	Ensaio clínico
Maria Keller, Anat Yaskolka Meir, Stephan H Bernhart, Yitach Geymer, Ilan Shelef, Dan Schwarzfuchs, Gal Tsaban, Hila Zelicha, Lydia Hopp, Luise Müller, Kerstin Rohde, Yvonne Böttcher, Peter F Stadler, Michael Stummvoll, Matthias Blüher, Peter Kovacs, Iris Shai, 2020(10)	Assinatura de metilação do DNA no sangue reflete perda de peso bem-sucedida durante intervenções no estilo de vida: o estudo CENTRAL	Genome Medicine	Israel	Testar a hipótese de que alterações específicas na metilação do DNA refletem a capacidade de resposta individual à intervenção no estilo de vida e podem servir como preditores epigenéticos para uma perda de peso bem-sucedida.	Ensaio clínico
Carolina Gutierrez-Repiso, Teresa Maria Linares-Pineda, Andres Gonzalez-Jimenez, Francisca Aguilár-Liseros, Sergio Yañes, Federico Sorriquer, Gemma Rojo-Martinez, Francisco J Tinahones, Sonsoles Morcillo, 2021 (11)	Biomarcadores epigenéticos de transição da obesidade metabolicamente saudável para o fenótipo de obesidade metabolicamente insalubre: um estudo prospectivo	International Journal of Molecular Sciences	Espanha	Identificar os parâmetros que poderiam potencialmente prever a deterioração do fenótipo metabolicamente saudável.	Estudo observacional prospectivo
Marion Lecorguillé, Fiomzula M McAuliffe, Patrick J Twomey, Karlen Viljoen, John Mehegan, Cecily C Kelleher, Matthew Suderman, Catherine M Phillips, 2022 (12)	Status glicêmico e insulínemico materno e metilação do DNA do recém-nascido: descobertas em mulheres com sobrepeso e obesidade	The Journal of Endocrinology & Metabolism	Irlanda	Examinar as relações entre a glicemia materna, o estado insulínemico e os índices glicêmicos da dieta durante a gravidez e uma intervenção pré-natal de estilo de vida comportamental com DNAm de recém-nascidos.	Ensaio clínico
Jennie Louise, Andrea R Deussen, Bernhard Koleszko, Julie Owens, Richard Saffery, Jodie M Dodd, 2022 (13)	Efeito de uma dieta pré-natal e intervenção no estilo de vida e IMC materno na metilação do DNA do cordão umbilical em bebês de mulheres com sobrepeso e obesas: The LIMIT Randomized Controlled Trial	PLoS One	Austrália	Investigar o efeito de uma dieta pré-natal e intervenção no estilo de vida, e sobrepeso ou obesidade materna antes da gravidez, na metilação do DNA do sangue do cordão umbilical infantil.	Ensaio clínico randomizado

Elie Antoun, Negusse T Kitaba, Philip Tincombe, Kathryn V Dalrymple, Emma S Garratt, Sheila J Barton, Robert Murray, Paul T Seed, Joanna D Holbrook, Michael S Kober, David Ts Lin, Julia L MacIsaac, Graham C Burdge, Sara L White, Lucilla Poston, Keith M Godfrey, Karen A Lillycrop, 2020 (14) Sara Pawwels, Lin Synnons, Eva-Lynn Vanangaerden, Manosij Ghosh, Radu Conselii Duca, Bram Bekart, Kathleen Fresco, Inge Huybrechts, Sabine A S Langie, Gudrun Koppen, Roland Devlieger, Lode Godderis, 2019 (15)	Disglicemia materna, alterações no epigenoma do bebê modificadas com dieta e intervenção de atividade física na gravidez: análise secundária de um ensaio clínico randomizado	PLoS Medicine	Reino Unido	Examinar a relação entre a intervenção no estilo de vida (atividade física e dieta de baixo índice glicêmico) e a metilação do DNA em bebês nascidos de mães com obesidade que desenvolveram Diabetes Mellitus Gestacional.	Ensaio clínico randomizado
	A influência da duração da amamentação no epigenoma metabólico do bebê	Nutrients	Bélgica	Avaliar o efeito da duração da amamentação no crescimento infantil e na metilação bucal em genes relacionados à obesidade.	Estudo observacional de coorte prospectivo

Quadro 1. Distribuição dos artigos incluídos na Revisão Integrativa, de acordo com autores, ano, periódico de publicação, país de origem da realização do estudo, objetivo e método empregado.

Os padrões alimentares diferenciam-se pelos tipos e pelas concentrações de nutrientes, sendo capazes de interferir na expressão de genes. Nesse sentido, segundo Bowers et al., dietas com alto teor de gorduras estão associadas à metilação de genes ligados ao metabolismo lipídico e podem ocasionar a hiperplasia e hipertrofia de adipócitos, o que é característico da obesidade [4]. Concomitantemente, o estudo de Mandò et al. acrescenta que, a partir dessa dieta, também ocorre a ocorrência da ativação de microRNAs responsáveis pela biossíntese de ácidos graxos e do Fator de Crescimento Transformante Beta 1 (TGF-Beta1), refletindo na intolerância à glicose e no aumento da adiposidade [5]. Isso destaca a importância de uma alimentação saudável e balanceada, como alternativa de prevenção à inflamação tecidual, comum entre indivíduos obesos.

Em paralelo, essa metilação do DNA, pelos diversos estilos de alimentação, é uma variável moldável e benéfica nos processos de tratamento da obesidade, assim como de seus desdobramentos. Um dos exemplos evidenciados por Bowers et al. é a dieta mediterrânea, a qual é rica em polifenóis e doadores metila - como ácido fólico e vitamina B12 -, sendo eles moduladores dos próprios reguladores epigenéticos [4]. Esses agentes são exemplificados pelas DNA-metiltransferases (DNMTs) e pela metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), ambos envolvidos no metabolismo de um carbono e, portanto, influenciam indiretamente os processos de metilação, conforme Hoffmann et al. [6].

Os estudos de García-Álvarez et al. e de Li et al. confirmaram a possibilidade de metilação de variados genes, a partir do teste de dietas com diferentes proporções entre proteínas e gorduras. Enquanto o primeiro refletiu à alteração do índice de massa corporal (IMC), dos níveis de HDL e da

massa magra, como o MACROD2 [7]; o segundo concluiu um aumento do nível regional de DNAm no gene TXNIP, responsável pela melhoria da glicose em jejum e da hemoglobina glicada e pela redução da resistência insulínica [8]. Isso convergiu com os resultados trazidos pela dieta de jejum intermitente de 16 horas conjugada a uma janela de 8 horas sem restrição calórica, aplicada por Saini, nos quais houve uma regulação pós transcricional de genes marcadores de distúrbios metabólicos em idosos obesos, a inibição das

vias de crescimento celular e a ativação de vias de sobrevivência celular [9]. Assim, demonstrou-se o uso estratégico e personalizado das variáveis genética, microbiana e metabólica como forma de tratamento nutricional de indivíduos obesos e da promoção de um envelhecimento saudável.

Com uma perspectiva a longo prazo, Keller et al. priorizou evidenciar a regulação genética por dietas de baixo teor de gordura e de carboidratos como biomarcadores prognósticos da realização de atividades físicas [10]. Esses tipos de dietas promovem a metilação progressiva de genes ligados à adesão lipídica a tecidos subcutâneos e viscerais, que pode ser potencializada pela realização de exercícios físicos. Além disso, em caráter complementar, Gutiérrez-Repiso et al. ainda identificou a modulação de genes associados ao sistema imunológico, sendo a intervenção dietética e funcional capaz de prevenir a intensificação da degradação metabólica gerada pela obesidade [11]. Assim, ambos esclarecem a existência de uma manipulação terapêutica que contribui para o avanço nos tratamentos da obesidade sob medida.

No âmbito da maternidade, segundo Iecorguillé et al., a glicose materna, a homeostase de insulina e os índices glicêmicos dietéticos maternos, em mulheres com sobrepeso e obesidade, estão associadas a alterações moderadas no sangue do cordão umbilical [12]. Contudo, intervenções do estilo de vida pré-natal não produziram efeito sobre o DNA mensageiro (DNAm) e indicam a complexidade e a dificuldade em promover mudanças nessas mulheres, devido à multifatoriedade. Em concordância, Louise et al. e Antuon et al. investigaram a metilação de genes no sangue do cordão umbilical fetal quando mulheres obesas ou com sobrepeso são submetidas a uma mudança no estilo de vida e a uma dieta pré-natal, o que não evidenciou provas de metilação [13] [14].

A amamentação é fundamental no desenvolvimento humano, sobretudo nos primeiros 1000 dias do conceito, e deve ser analisada quanto à atuação genômica da metilação do DNA da criança. Nesse sentido, Pauwels et al. buscou relações entre os períodos de aleitamento e o desenvolvimento de obesidade, a partir da hipótese de que a duração da amamentação poderia induzir efeitos epigenéticos em genes relacionados à obesidade - como o RXRA e o LEP - em indivíduos de até 12 meses [15]. A partir da análise do DNA bucal da prole em genes relacionados à regulação do metabolismo e do apetite, observou-se que a amamentação prolongada pode ter um efeito no desenvolvimento da obesidade infantil, o que é explicado por uma regulação positiva de RXRA e uma regulação negativa de LEP em crianças de até um ano de

idade.

Portanto, compreende-se que, a partir de mecanismos epigenéticos, a alimentação e a obesidade apresentam uma relação mútua de influência, sobre a qual se estabelecem aspectos referentes à causa-consequência. Sendo assim, uma alimentação rica em lipídeos modula genes ligados à síntese do tecido adiposo e à resistência insulínica, e leva, conseqüentemente, à obesidade. Por outro lado, dietas do estilo mediterrâneo - rica em polifenóis -, de natureza proteica e aquelas com diferentes proporções de proteína e lipídeos demonstraram-se eficientes na metilação de genes responsáveis pela imunidade, pelo metabolismo e pelos índices glicêmicos no sangue. No entanto, identificou-se também a necessidade de realização de mais estudos acerca desse tema, para que possam ser analisadas os aspectos epigenéticos de todas as dietas existentes no mundo, desde as mais abrangentes até as mais restritivas.

4 CONCLUSÃO

Após a realização desta revisão integrativa, concluiu-se que a expressão genética e o desenvolvimento da obesidade estão sob influência de padrões alimentares estabelecidos desde a amamentação, uma vez que inexistem essas evidências no período pré-natal. Com isso, ao entender como ocorre essa modulação epigenética nas principais dietas existentes no mundo, pode-se estabelecer uma situação de susceptibilidade e uma de proteção frente ao desenvolvimento da obesidade, a partir de sua alimentação. Por fim, tendo em vista o caráter reversível das modificações epigenéticas, os indivíduos obesos podem utilizar desses mecanismos alimentares para proporcionar modulações específicas para o tratamento e para a prevenção de distúrbios secundários, melhorando a sua qualidade de vida. Dessa forma, torna-se indispensável a adoção de dietas equilibradas e adequadas para cada indivíduo, respeitando suas individualidades e limitações, seja com finalidade preventiva ou terapêutica.

REFERÊNCIAS

- [1] BORGES-OSÓRIO, MRL; ROBINSON, WM. *Genética Humana*. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. E-book.
- [2] PIERCE-BENJAMIN. *Genética – Um Enfoque Conceitual*. 5. Ed. Guanabara Koogan, 2016.
- [3] ALVES, B. / O. / O.-M. “Todos precisam agir”: 04/3 – Dia Mundial da Obesidade | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/todos-precisam-agir->

[04-3-dia-mundial-da-obesidade/#:~:text=A%20obesidade%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a%20cr%C3%B4nica%20progressiva%20recidivante%20e%20uma.](#)

[4] Bowers LW, Doerstling SS, Shamsunder MG, Lineberger CG, Rossi EL, Montgomery SA, et al. Reversing the Genomic, Epigenetic, and Triple-Negative Breast Cancer-Enhancing Effects of Obesity. *Cancer Prevention Research*. 1o de setembro de 2022;15(9):581–94.

[5] Mandò C, Abati S, Anelli GM, Favero C, Serati A, Dioni L, et al. Epigenetic Profiling in the Saliva of Obese Pregnant Women. *Nutrients*. 1o de maio de 2022;14(10).

[6] Hoffmann A, Meir AY, Hagemann T, Czechowski P, Müller L, Engelmann B, et al. A polyphenol-rich green Mediterranean diet enhances epigenetic regulatory potential: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *Metabolism*. 1o de agosto de 2023;145.

[7] García-Álvarez NC, Riezu-Boj JI, Martínez JA, García-Calzón S, Milagro FI. A Predictive Tool Based on DNA Methylation Data for Personalized Weight Loss through Different Dietary Strategies: A Pilot Study. *Nutrients*. 1o de dezembro de 2023;15(24).

[8] Li X, Shao X, Bazzano LA, Xue Q, Koseva BS, Grundberg E, et al. Blood DNA methylation at TXNIP and glycemic changes in response to weight-loss diet interventions: the POUNDS lost trial. *Int J Obes*. 1o de junho de 2022;46(6):1122–7.

[9] Saini SK, Singh A, Saini M, Gonzalez-Freire M, Leeuwenburgh C, Anton SD. Time-Restricted Eating Regimen Differentially Affects Circulatory miRNA Expression in Older Overweight Adults. *Nutrients*. 1o de maio de 2022;14(9).

[10] Keller M, Yaskolka Meir A, Bernhart SH, Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, et al. DNA methylation signature in blood mirrors successful weight-loss during lifestyle interventions: the CENTRAL trial. *Genome Med*. 1o de dezembro de 2020;12(1).

[11] Gutiérrez-repiso C, Linares-pineda TM, Gonzalez-jimenez A, Aguilar-lineros F, Valdés S, Soriguer F, et al. Epigenetic biomarkers of transition from metabolically healthy obesity to metabolically unhealthy obesity phenotype: A prospective study. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 1;22(19).

[12] Lecorguille M, Mcauliffe FM, Twomey PJ, Viljoen K, Mehegan J, Kelleher CC, et al. Maternal Glycaemic and Insulinemic Status and Newborn DNA Methylation: Findings in Women With Overweight and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1o de janeiro de 2023;108(1):85–98.

[13] Louise J, Deussen AR, Koletzko B, Owens J, Saffery R, Dodd JM. Effect of an antenatal diet and lifestyle intervention and maternal BMI on cord blood DNA methylation in infants of overweight and obese women: The LIMIT Randomised Controlled Trial. PLoS One. 1o de junho de 2022;17(6 June).

[14] Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple K V., Garratt ES, Barton SJ, et al.

Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. PLoS Med. 5 de novembro de 2020;17(11).

[15] Pauwels S, Symons L, Vanautgaerden EL, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, et al. The influence of the duration of breastfeeding on the infant's metabolic epigenome. Nutrients. 1o de junho de 2019;11(6).