

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Terapia nutricional do diabetes *mellitus* gestacional
e o papel dos microRNAs circulantes na modulação
da resposta metabólica**

Giulia Serra Allodi

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II -
0060029, como requisito parcial para a
graduação no Curso de Nutrição da
FSP/USP.

Orientadora: Dra. Graziela Biude Silva
Duarte



São Paulo

2024

Terapia nutricional do diabetes *mellitus* gestacional e o papel dos microRNAs circulantes na modulação da resposta metabólica

Giulia Serra Allodi

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II -
0060029, como requisito parcial para a
graduação no Curso de Nutrição da
FSP/USP.

Orientadora: Dra. Graziela Biude Silva
Duarte



São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho àqueles que fizeram parte da minha jornada acadêmica, oferecendo apoio, incentivo e orientação em momentos essenciais.

Agradeço aos meus pais, Renata e Roberto, por terem me criado com o olhar voltado ao futuro e à importância da educação como caminho para o crescimento pessoal e social. Obrigada por me transmitirem princípios sólidos e por todo o apoio e carinho. Ao meu irmão, Marco, por ser uma presença constante e por compartilhar comigo esta caminhada, trazendo leveza e conselhos a cada momento.

Aos professores e monitores que, com seu conhecimento e dedicação, contribuíram para a construção do meu aprendizado ao longo da graduação. Em especial, agradeço à minha orientadora, Graziela Biude, por toda a confiança e incentivo. Sua dedicação e apoio foram fundamentais para que eu pudesse realizar este trabalho.

Aos amigos que fiz durante essa jornada, que compartilharam experiências, noites de estudo e risadas, tornando essa fase mais leve e marcante. Em especial, agradeço à Bruna Bindo, cuja amizade e suporte estiveram presentes em todos os momentos, tornando o caminho muito mais fácil e agradável.

A todos vocês, fica minha gratidão sincera e reconhecimento pelo impacto positivo que tiveram na minha vida e no meu desenvolvimento acadêmico.

RESUMO

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é uma condição caracterizada pela intolerância a carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação e está associada a riscos para a saúde materna e fetal. O diagnóstico precoce e intervenções adequadas são fundamentais para minimizar essas complicações. Neste contexto, o estudo dos microRNAs (miRNAs) emerge como uma área promissora de investigação, oferecendo potencial para melhorar o diagnóstico precoce e manejo do DMG. Além disso, a compreensão da modulação dos miRNAs por intervenções nutricionais podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e mais eficazes. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as intervenções nutricionais no manejo do DMG e os miRNAs circulantes alterados nesta condição, explorando sua relação com a resposta metabólica e seu potencial de utilização como biomarcadores de diagnóstico e prognóstico. Com relação às intervenções nutricionais verificou-se dietas de baixo índice glicêmico, a dieta DASH e a suplementação de micronutrientes como vitamina D e zinco são eficazes na melhora do controle glicêmico e da resistência à insulina. No cenário dos miRNAs, estudos destacam que miRNAs como o miR-16, miR-222, miR-29 e miR-330 participam na modulação da resistência à insulina e do metabolismo glicídico e encontram-se alterados no DMG. A expressão do miR-16-5p mostrou-se elevada nos casos de DMG, sugerindo seu potencial como biomarcador. O miR-222 com sua expressão aumentada está envolvido na regulação do receptor de estrogênio- α e do transportador GLUT4, impactando diretamente a sensibilidade à insulina. O miR-29a foi associado à manutenção da tolerância à glicose, enquanto o miR-330 foi relacionado à disfunção das células beta pancreáticas. Este trabalho ressalta a importância da terapia nutricional como estratégia de manejo no DMG e sugere que os miRNAs podem ser alvos promissores para futuras intervenções dietéticas. A integração dessas abordagens pode oferecer um avanço no diagnóstico precoce e no tratamento do DMG.

Descritores: diabetes *mellitus* gestacional, microRNAs circulantes, terapia nutricional, resistência à insulina, biomarcadores, intervenções dietéticas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
1.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	5
1.2 TERAPIA NUTRICIONAL	9
1.3 MICRORNAS	11
2. OBJETIVO	13
3. METODOLOGIA	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4.1. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	14
4.2. MICRORNA e DMG	17
4.2.1. MiR-16	18
4.2.2. MiR-222	20
4.2.3. MiR-29	21
4.2.4. MiR-330	22
4.3. MICRORNAs E INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS: EVIDÊNCIAS NO CONTEXTO DO DMG	24
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

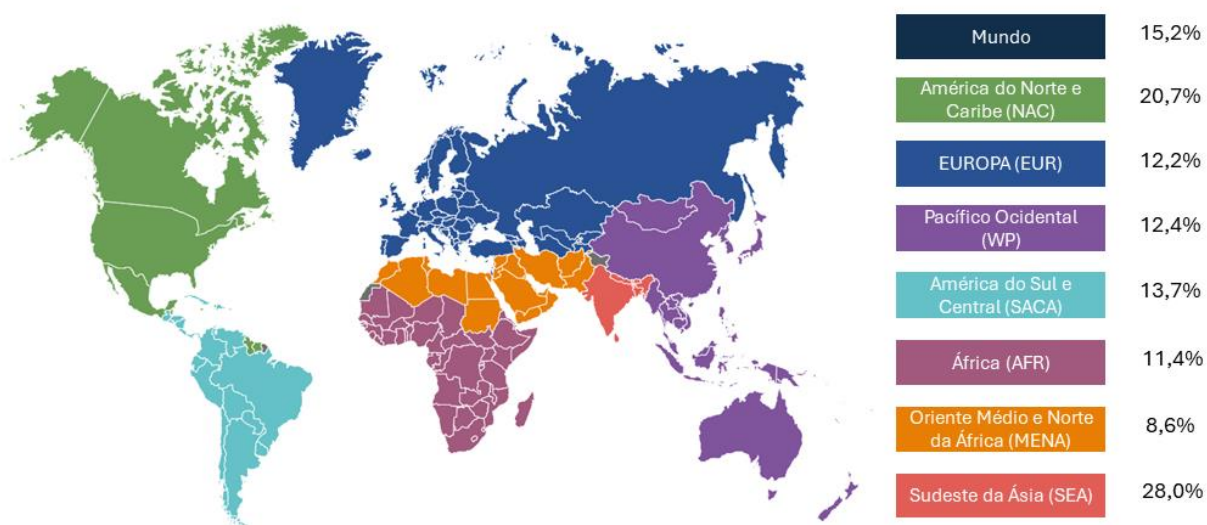
De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de diabetes mellitus (DM) (SBD, 2019). O DMG é uma das complicações médicas mais comuns na gestação e estima-se que a prevalência no Brasil é de 14%, sendo que nas regiões Sudeste e Sul as prevalências combinadas são de 14% e 13%, respectivamente, enquanto no Nordeste é de 11% e no Centro-Oeste de 9% (MOCELLIN, 2024). Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA), os casos de DMG têm aumentado nos EUA em paralelo com a epidemia mundial de obesidade. Não apenas a prevalência de DM tipo 1 e tipo 2 está aumentando em indivíduos em idade reprodutiva, mas também há um aumento significativo nas taxas relatadas de DMG (ADA, 2023). Essas tendências podem ser melhor compreendidas ao analisar as estimativas globais de casos de hiperglicemia durante a gestação, apresentadas na Tabela 1, e as variações entre diferentes países na prevalência dessa condição, como demonstrado no Figura 1.

Tabela 1 - Estimativa global de casos de hiperglicemia na gestação em 2021.

Total de nascimentos vivos em mulheres com idade entre 20 e 49 anos em milhões	
Hiperglicemia na Gestação	
Prevalência Global	16,7%
Número de nascimentos vivos afetados em milhões	21,1 milhões
Proporção de casos com DMG	80,3%
Proporção de casos com outros tipos de diabetes detectados pela primeira vez na gestação	9,1%
Proporção de casos com a diabetes detectada antes da gestação	10,6%

Legenda: DMG= diabetes *mellitus* gestacional. Fonte: IDF- *International Diabetes Federation*, 2021.

Figura 1 - Prevalência comparativa estimada de hiperglicemia na gestação ajustada por idade (20-49 anos) por região.



Adaptado de: IDF- *International Diabetes Federation*, 2021.

A SBD propõe um protocolo de rastreamento e diagnóstico de DMG com base nos critérios da *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) (SBD, 2019). Recomenda-se a dosagem de glicemia em jejum em todas as mulheres na primeira consulta do pré-natal para avaliar a presença de DM diagnosticado na gestação (*overt diabetes*). O diagnóstico é estabelecido quando um dos seguintes testes apresenta resultado alterado (SBD, 2024):

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL;¹
- HbA1c $\geq 6,5\%$.
- Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas.

Na ausência de sintomas, exames alterados devem ser repetidos para confirmação. De acordo com a SBD, mulheres sem diagnóstico de DM, mas com glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, devem receber diagnóstico de DMG. Além disso, todas as gestantes devem ser submetidas ao teste de sobrecarga oral com 75g de

¹ Após a 24ª semana de gestação.

glicose anidro entre a 24° e 28° semana de gestação. Com os resultados deste exame, o diagnóstico de DMG é estabelecido quando pelo menos um dos seguintes valores encontra-se alterado (SBD, 2024):

- Glicemia em jejum ≥ 92 e <126 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 e <200 mg/dL.

Entretanto, é importante ressaltar que os critérios diagnósticos para DMG variam entre diferentes organizações, dificultando a comparação de dados dos estudos. Existem diversos critérios atualmente recomendados para diagnosticar DMG em todo o mundo, como resumido na Tabela 2 (IDF, 2021).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de diferentes organizações mundiais usados para estimar a hiperglicemia na gestação utilizando o teste de tolerância à glicose (TOTG).

Critério	Jejum		1 hora		2 horas		3 horas	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
NDDG (USA)*	105	5,9	190	10,6	165	9,2	145	8,1
Carpenter Coustan (USA)*	95	5,3	180	10	155	8,6	140	7,8
CDA	95	5,3	191	10,6	160	9	-	-
WHO 1985	140	7,8	-	-	140	7,8	-	-
WHO 1999	126	7	-	-	140	7,8	-	-
IADPSG/ADA WHO/FIGO	92	5,1	180	10	153	8,5	-	-
(DIPSI sem jejum)	-	-	-	-	-	7,8	-	-
NICE (UK)	-	5,6	-	-	-	7,8	-	-

Fonte: IDF, 2021. Legenda: ADA = *American Diabetes Association*; NDDG = *National Diabetes Data Group*; CDA = *Canadian Diabetes Association*; DIPSI = *Diabetes in Pregnancy Society of India*; WHO = *World Health Organization*; IADPSG = *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*; NICE = *National Institute for Clinical Excellence*; FIGO = *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. * após teste de tolerância à glicose de 50g - se positivo, usar 100g de glicose, pelo menos dois precisam ser positivos.

A identificação precoce e precisa do DMG é fundamental, pois, de acordo com a OMS, o tratamento adequado pode reduzir a incidência de complicações como macrossomia, distúrbios hipertensivos na gestação e pré-eclâmpsia (OMS, 2013).

Durante a gestação, o organismo passa por importantes ajustes fisiológicos para atender às crescentes necessidades energéticas do feto. No primeiro trimestre,

há um leve aumento na sensibilidade à insulina, favorecendo a captação de glicose e o armazenamento de gordura, preparando o corpo para demandas energéticas subsequentes. À medida que a gestação avança, especialmente a partir do segundo trimestre, há um aumento de hormônios como estrogênio, progesterona, leptina, cortisol, lactogênio placentário e hormônio do crescimento placentário, que promovem progressivamente um estado de resistência à insulina (PLOWS, 2018; SWEETING, 2022). No caso da leptina, na gestação normal, ocorre um grau de resistência a esse hormônio para aumentar as reservas de gordura, e essa resistência é intensificada no DMG resultando em hiperleptinemia. Ademais, a placenta também secreta leptina, o que é intensificado devido à resistência à insulina na placenta, o que agrava ainda mais a hiperleptinemia (PLOWS, 2018).

Esta resistência à insulina surge quando as células dos tecidos muscular e adiposo respondem menos eficazmente à ela, resultando em uma sinalização alterada e na redução do transporte de glicose mediado pelo GLUT4 para dentro das células. Em resposta, o pâncreas, em uma gestação típica, se adapta através da hiperplasia e hipertrofia das células β para aumentar a produção de insulina, de modo a manter a normoglicemia. Na gravidez normal, observa-se um aumento de 200% a 250% na secreção de insulina, especialmente no início da gestação, mediado pelo lactogênio placentário, prolactina e hormônio do crescimento, e evidências em roedores mostram um aumento de até 4 vezes na massa das células β (PLOWS, 2018; SWEETING, 2022).

Por outro lado, o DMG caracteriza-se por um déficit secretor relativo de insulina, onde a resposta das células β não acompanha a crescente resistência à insulina, levando a uma diminuição na captação de glicose, aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia materna. A hiperlipidemia exacerbada por triglicerídeos elevados pode ainda contribuir para a lipotoxicidade nas células β , prejudicando a secreção de insulina. Evidências sugerem que a disfunção das células β pode ser crônica ou preexistente, com uma resposta secretora anormal detectável desde antes da gravidez, o que indica que fatores como hormônios circulantes, incluindo leptina, podem influenciar essa disfunção. Em comparação com uma gestação normal, mulheres com DMG apresentam uma redução de 54% na captação de glicose estimulada pela insulina, um aspecto central na fisiopatologia desta condição (PLOWS, 2018; SWEETING, 2022).

Esta condição pode se manifestar a qualquer momento durante o período pré-natal e não se espera que persista após o parto. No entanto, o risco relativo de desenvolver DMG em gestações subsequentes e DM do tipo 2 de três a seis anos após o DMG pode aumentar. Os fatores de risco para o DMG incluem idade materna avançada, baixa estatura (inferior a 1,5m), presença de sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gestação atual, deposição central excessiva de gordura corporal, DMG prévio, história familiar de DM, síndrome dos ovários policísticos, crescimento fetal excessivo, aumento anormal do líquido amniótico (polidrâmnio), hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual, tabagismo habitual e história de natimorto ou parto de um bebê com anomalia congênita (SBD, 2019; WHO,2013; IDF, 2021).

As mães com DMG, sintomáticas ou assintomáticas, enfrentam um aumento do risco de resultados adversos na gestação, como pré-eclâmpsia, bebê grande para a idade gestacional (macrossomia), excesso de adiposidade fetal e maiores taxas de cesariana e parto prematuro. Os sintomas evidentes de hiperglicemia durante a gestação, como sede excessiva, micção frequente e perda de peso não intencional, são raros e podem ser difíceis de distinguir dos sintomas normais da gestação. Por conta disso, são necessários o acompanhamento e a identificação precoce do diabetes na gestação (IDF, 2021; IADPSG, 2010; WHO,2013).

1.2 TERAPIA NUTRICIONAL

O diagnóstico precoce do DMG é crucial para garantir que todas as mulheres afetadas recebam o acompanhamento pré-natal necessário e a assistência adequada no período pós-natal (IDF, 2021). Estratégias que incluem orientações sobre dieta saudável, controle de peso, exercício moderado e monitoramento regular da glicemia desempenham um papel fundamental no manejo eficaz dos níveis de glicose no sangue (IDF, 2021). A colaboração estreita com uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde, incluindo nutricionistas, educadores físicos, endocrinologistas e obstetras é essencial não apenas para o tratamento, mas também para a identificação oportuna de necessidades de intervenção médica ou obstétrica, como a prescrição de insulina e/ou medicamentos orais (IDF, 2021).

No cerne do tratamento do DMG está o aconselhamento dietético e a adoção de um estilo de vida saudável, envolvendo terapia nutricional, controle do peso e

atividade física (YAMAMOTO, 2018). Evidências indicam que a intervenção durante a gestação em mulheres com DMG pode reduzir a incidência de complicações obstétricas. O cálculo do valor calórico total da dieta deve ser feito de acordo com o índice de massa corporal (IMC), conforme demonstrado na Tabela 3 (SBD, 2019). O ganho de peso indicado ao longo da gestação baseia-se, idealmente, na avaliação do IMC pré-gestacional ou no IMC obtido no início do pré-natal. O valor calórico total deve ser individualizado, porém recomenda-se o consumo mínimo diário de 175g de carboidratos, 71 g de proteínas (1,1g/kg/dia) e 28 g de fibras (SBD, 2019). Além disso, a dieta deve conter de 40 a 55% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras. É aconselhável priorizar uma dieta com baixo índice glicêmico, se consumido de forma isolada, uma vez que está associada a uma menor necessidade de insulina e a um menor ganho de peso ao nascer (YAMAMOTO, 2018; SBD,2019). É importante ressaltar que estas recomendações podem ser ajustadas conforme as necessidades individuais de cada gestante, sob orientação de um nutricionista ou médico.

Tabela 3. Faixas de ganho de peso gestacional semanal e total (kg) recomendados até o período entre a 37^o e 42^o semana, conforme índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional.

IMC pré-gestacional (kg/m ²)	Ganho de peso (kg) total até a 14 ^o semana	Ganho de peso (kg) semanal no 2 ^o e 3 ^o trimestres (a partir da 14 ^o semana)	Ganho de peso (kg) total na gestação
Baixo peso < 18,5	1,0-3,0	0,51 (0,44-0,58)	12,5-18,0
Adequado entre 18,5 e 24,9	1,0-3,0	0,42 (0,35-0,50)	11,5-16,0
Sobrepeso entre 25,0 e 29,9	1,0-3,0	0,28 (0,23-0,33)	7,0-11,5
Obesidade ≥ 30,0	0,2-2,0	0,22 (0,17-0,27)	5,0-9,0

Fonte: Adaptado de SBD, 2019.

Além disso, é recomendado o uso moderado de edulcorantes como alternativa à sacarose com base nos limites diários estabelecidos pela Organização Mundial da

Saúde (OMS) e aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como o aspartame (40 mg/kg de peso), a sacarina (2,5 mg/kg de peso), o acessulfame-K (15 mg/kg de peso) e a sucralose (15 mg/kg de peso) (SBD, 2019). Estudos recentes sugerem que a dieta mediterrânea pode ser segura durante a gestação, embora ainda seja necessário mais pesquisas para determinar sua eficácia em comparação com as orientações dietéticas convencionais (MAHAJAM, 2019). Além disso, mulheres com diabetes pré-concepcional devem receber aconselhamento especializado antes de engravidar, com ajustes na medicação e controle intensivo do diabetes mellitus, além de uma abordagem planejada para a gestação. O cuidado pré-concepcional para essas pacientes deve incluir os exames e cuidados padrão recomendados para qualquer pessoa que planeja uma gravidez. Recomenda-se a prescrição de vitaminas pré-natais com, pelo menos, 400 µg de ácido fólico e 150 µg de iodeto de potássio antes da concepção. A implementação dessas estratégias promove o manejo eficaz do DMG, contribuindo para melhores resultados materno-infantis (MAHAJAM, 2019; SBD, 2019; IDF, 2021; ADA, 2023).

É importante ressaltar que a OMS recomenda a suplementação oral diária de ferro elementar e ácido fólico com 30 mg a 60 mg de ferro e 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico é recomendada para mulheres grávidas para prevenir anemia materna, sepse puerperal, baixo peso ao nascer e parto prematuro (WHO, 2024). Ademais, em populações com baixa ingestão de cálcio na dieta, a suplementação diária de cálcio (1,5 g–2,0 g de cálcio elementar oral) é recomendada para mulheres grávidas para reduzir o risco de pré-eclâmpsia (WHO, 2023).

1.3 MICRORNAS

MicroRNAs (miRNA) são pequenas moléculas de RNA não-codificadores que, em sua fase madura, possuem aproximadamente 18 e 25 nucleotídeos e que atuam na regulação pós-transcricional da expressão gênica, por meio do pareamento de bases com moléculas de RNAm específicos na região 3' não traduzida (3' UTR). Essas moléculas atuam no silenciamento gênico, induzindo a degradação do RNAm ou a repressão translacional, ligando-se a um RNAm alvo (SILVA e PANTALEÃO, 2017; QUINTANILHA, 2017; MATSUYAMA E SUZUKI, 2020; SZELENBERGER, 2019). Atualmente, mais de 2.600 miRNA humanos maduros foram identificados até

o momento e as sequências desses miRNAs estão disponíveis em bancos de dados públicos, como o *miRBase Sequence Database* (www.mirbase.org).

A biogênese do miRNA envolve uma série de eventos complexos, desde a transcrição inicial até sua maturação funcional no citoplasma da célula. A primeira etapa de síntese de miRNA é a transcrição do gene específico pela RNA polimerase II no núcleo da célula, resultando em um transcrito primário (pri-miRNA). Este pri-miRNA é então clivado pelo complexo microprocessador Drosha/DGCR8, dando origem a uma sequência menor e com um formato de *hairpin*, denominado de precursor de miRNA (pré-miRNA). Em seguida, o pré-miRNA é exportado para o citoplasma pela proteína Exportina 5, onde a enzima Dicer atua, removendo a estrutura *hairpin* e formando uma dupla fita de miRNA. Essa dupla fita é então associada à proteína Argonauta (AGO), que seleciona sua fita guia e forma o complexo de silenciamento induzido por miRNA (miRISC). Este complexo se liga a sequências complementares do mRNA, ocasionando uma regulação pós-transcricional por indução/repressão da síntese proteica e/ou degradação do mRNA alvo (REIS, 2018; SILVA e PANTALEÃO, 2017, QUINTANILHA, 2017).

Um único miRNA tem a capacidade de regular vários mRNAs e desempenha um papel fundamental na regulação de processos biológicos. Evidências mostram que os miRNAs têm importância central na regulação dos eventos moleculares envolvidos na patogênese da obesidade e do DM. (SZELENBERGER, 2019; SILVA e PANTALEÃO, 2017; QUINTANILHA, 2017). Os miRNAs são encontrados tanto dentro das células quanto fora delas, presentes em uma variedade de fluidos corporais humanos, como soro, plasma, saliva e urina. Há uma estimativa de que cerca de 30% de todos os transcritos estejam sob o controle de microRNAs, e recentemente eles têm sido associados a diversas condições patológicas (KOZOMARA, BIRGAOANU e GRIFFITHS-JONES, 2019; SILVA e PANTALEÃO, 2017; QUINTANILHA, 2017).

Com os avanços no campo de pesquisa da genômica nutricional, a nutrimirômica têm se destacado como uma área de estudo importante na nutrição. A nutrimirômica estuda os efeitos da dieta na modulação da expressão dos miRNAs, os quais desempenham um papel importante no desenvolvimento de doenças crônicas (QUINTANILHA, 2017). Por exemplo, o resveratrol, presente em uvas e frutas vermelhas, demonstrou efeitos anti-inflamatórios, modulando os miRNAs como miR-663, miR-155, miR-21 e o miR-146a que estão associados ao processo inflamatório. Da mesma forma, os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), como o ácido

eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), presentes em peixes gordurosos, atuam na modulação de miRNAs relacionados à resposta inflamatória, como miR-146a, miR-146b, miR-21, miR-125a, miR-155, dentre outros. Além disso, compostos bioativos, como curcumina e quercetina, também foram associados à modulação de miRNA, como miR-155 e miR-17-5p na curcumina, ambos envolvidos em processos inflamatórios e doenças crônicas (QUINTANILHA, 2017).

Assim, estudos mostram que os miRNAs podem ser regulados pela dieta e por compostos bioativos, sugerindo que mudanças no padrão alimentar podem ser uma estratégia promissora na modulação do risco dessas doenças (QUINTANILHA, 2017). Além disso, os miRNAs têm ganhado destaque pois são considerados biomarcadores de doenças potencialmente úteis devido à sua fácil coleta em fluidos corporais por meio de técnicas minimamente invasivas, e sua alta estabilidade resistindo a sequências de congelamento/descongelamento repetitivos (REIS, 2018; SZELENBERGER, 2019).

Diante disso, no contexto do DMG, os miRNAs emergem como potenciais biomarcadores preditivos para o diagnóstico mais preciso desta condição. Os critérios de avaliação variam e dificultam a comparação de dados de pesquisa (DINESEN, 2023; IDF, 2021). Ademais, por meio da nutrimirômica, sugere-se que os miRNAs podem servir como ferramentas para avaliar a eficácia da terapia nutricional (SILVA e PANTALEÃO, 2017; QUINTANILHA, 2017). Dessa forma, os MiRNAs podem ser ferramentas de grande utilidade para o profissional nutricionista, possibilitando avaliar o prognóstico da doença, o impacto para o recém-nascido e a intervenção dietética de maneira mais assertiva e direcionada.

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as intervenções nutricionais no manejo do DMG e os miRNAs circulantes alterados no contexto desta condição, explorando seu impacto na fisiopatologia, bem como suas implicações diagnósticas e possíveis intervenções.

3. METODOLOGIA

Foram selecionados para a revisão bibliográfica artigos de revisões narrativas, sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, publicados em português e inglês, no período de 2014 a 2024. As fontes consultadas foram as bases de dados: PubMed, MedLine e Google Scholar. Foram utilizados os seguintes termos de busca em ambos os idiomas: "microRNA", "Diabetes Gestacional", "microRNA e Diabetes Gestacional", "microRNA e Dieta", "microRNA e Nutrientes", "Terapia nutricional e Diabetes Gestacional", "Dieta e Diabetes gestacional" e "Diabetes e Nutrientes". Foram considerados para inclusão nesta revisão estudos que investigaram o efeito de intervenções nutricionais no DMG, a associação entre miRNA e DMG, bem como aqueles que abordaram a relação entre miRNA, dieta e nutrientes. Foram incluídas pesquisas realizadas em seres humanos e animais, enquanto estudos com metodologia não especificada ou conclusões inconclusivas foram excluídos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

Diversos estudos e diretrizes clínicas destacam a importância das intervenções dietéticas no manejo do DMG. O objetivo da terapia nutricional médica (MNT) é incentivar uma dieta saudável para atingir e manter a normoglicemia, promover o ganho de peso adequado na gestação e o crescimento fetal adequado (DUARTE-GARDEA, 2018). As estratégias nutricionais abrangem abordagens variadas, incluindo dietas com baixo índice glicêmico (IG), restrição energética, dieta *low carb*, dietas enriquecidas com fibra, bem como padrões de dieta como a DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), e dieta do Mediterrâneo, além de modificações na quantidade e qualidade de macronutrientes (carboidratos, gorduras, proteínas) e micronutrientes (vitaminas e minerais). Nesse contexto, várias intervenções dietéticas têm sido investigadas, oferecendo uma visão abrangente dos impactos no controle glicêmico e nos desfechos associados ao DMG, conforme detalhamento a seguir.

A revisão sistemática conduzida por Yamamoto et al. (2018), que analisou dezoito estudos com 1.151 participantes, abordou o efeito de diversas intervenções dietéticas no DMG. Entre essas intervenções, a dieta de baixo IG mostrou uma redução significativa na glicemia em jejum e pós-prandial, além de estar associada a uma diminuição na necessidade de medicação (medicamentos orais para diabetes ou insulina). Brown et al. (2017) reforça esses achados em uma revisão sistemática, associando a dieta de baixo IG à redução da necessidade de insulina e à melhora na HbA1c. Além disso, o estudo de meta-análise e revisão sistemática de Dingena et al. (2023) verificaram que a dieta de baixo IG é eficaz na redução da glicemia em jejum e do risco de macrossomia fetal.

A Dieta DASH é caracterizada por um padrão alimentar rico em frutas, vegetais, grãos integrais e laticínios, e com baixo teor de gordura saturada, colesterol, grãos refinados e doces (YAMAMOTO, 2018). A revisão sistemática e metanálise de Lin Q. et al. (2023), que analisou 27 ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo 1923 mulheres grávidas com DMG e a revisão sistemática de Yamamoto et al. (2018) destacam a eficácia dessa dieta no controle glicêmico. Ela demonstrou benefícios significativos, com melhora na concentração de glicose em jejum e pós prandial, e da resistência à insulina pela avaliação do HOMA-IR, além de uma redução na necessidade de medicação.

No caso das dietas *low carb*, Yamamoto et al. (2018), observaram uma diminuição no ganho de peso materno e na taxa de cesárea. Ademais, a revisão de Lin Q. et al. (2023) encontra controvérsias em relação à redução da incidência de macrossomia, pois o estudo de Feinman et al. (2015) analisado na revisão relatou uma redução na incidência de macrossomia e na concentração de HbA1c, enquanto o estudo Viana et al. (2014) concluiu que a dieta *low carb* não reduziu significativamente o uso de insulina ou a incidência de macrossomia.

A revisão sistemática realizada por Waugh et al. (2024) analisou três ensaios clínicos randomizados com um total de 2.348 participantes, onde a intervenção incluiu uma dieta mediterrânea enriquecida com azeite extra virgem (EVOO) e pistaches. Os resultados indicaram uma redução significativa na incidência de DMG em mulheres que seguiram essa dieta em comparação com grupos controle. Esses achados sugerem que o padrão alimentar mediterrâneo, além de reduzir o risco de DMG, pode trazer benefícios adicionais, como diminuição da necessidade de medicação, melhora

nos níveis de glicose e redução de desfechos adversos como macrosomia fetal e pré-eclâmpsia.

Evidências mostram que a proteína de soja pode ser benéfica no manejo do DMG. Em um dos estudos analisados, a dieta à base de proteína de soja tinha a mesma quantidade de proteína que a dieta controle, mas a porção de proteína era composta por 35% de proteína animal, 35% de proteína de soja e 30% de outras plantas, enquanto o outro estudo analisado, 25% da parte de cereais de carboidratos complexos ricos em fibras foi substituída por soja. Essas intervenções mostraram uma redução da necessidade de medicação e melhora da resistência à insulina por meio da avaliação do HOMA-IR, bem como redução do peso ao nascer (YAMAMOTO, 2018).

Por outro lado, intervenções de restrição energética, (restrição de 1.590 a 1.776 kcal/dia *versus* o controle com 2.010 a 2.220 kcal/dia) e dieta rica em fibras (40 g de fibras por dia derivado de alimentos ricos em fibras, além de uma bebida rica em fibras com 40 g/dia) não mostraram diferenças significativas nos resultados clínicos. No entanto, a dieta rica em fibras apresentou uma tendência à redução do peso ao nascer, como indicado pela revisão de Yamamoto et al. (2018).

De acordo com a revisão de Yamamoto et al. (2018), a dieta étnica (alimentos comumente consumidos de acordo com a etnia do participante, com a mesma quantidade de kcal e composição nutricional que o controle) e as modificações comportamentais (recomendações individuais para auxiliar nas escolhas alimentares) foram associadas a reduções significativas na glicemia em jejum e pós-prandial, além de melhorias nos níveis de HbA1c.

Finalmente, no que se refere à suplementação nutricional, a revisão de Jin et al. (2020) mostra que a administração de vitamina D, magnésio, ômega-3 e zinco traz melhorias significativas na glicemia em jejum e na concentração de insulina em mulheres com diabetes mellitus gestacional (DMG). Os estudos incluídos indicaram doses específicas: vitamina D foi administrada em até 50.000 UI em intervalos regulares, magnésio em 250 mg/dia, ômega-3 em 1.000 mg/dia (combinando EPA e DHA) e zinco em 30 mg/dia, sendo esses nutrientes fornecidos de maneira isolada e individualizada, promovendo eficácia na homeostase da glicose e na resistência à insulina. Complementando esses dados, a revisão de Li et al. (2021) reforça os benefícios de suplementação similares, relatando doses de magnésio variando entre 100 e 250 mg, zinco entre 4 e 233 mg, selênio em 200 µg, cálcio entre 400 e 1.000

mg, e vitamina E em 400 UI diárias durante seis semanas, com vitamina D administrada entre 200 e 50.000 UI, diariamente ou a cada duas ou três semanas, ao longo do mesmo período. Essas suplementações foram eficazes para controlar a glicemia e melhorar a resistência à insulina, contribuindo como adjuvantes valiosos no manejo do DMG.

As evidências científicas destacam a importância das intervenções nutricionais no manejo do DMG, mostrando que diferentes abordagens dietéticas podem ajudar a controlar a glicemia, reduzir a necessidade de medicação, melhorar a resistência à insulina e minimizar o risco de complicações, como a macrossomia fetal. No entanto, alguns dados ainda são controversos ou com resultados não significativos, o que evidencia a necessidade de mais pesquisas de longo prazo com amostras maiores para avaliar melhor a eficácia dessas intervenções. É fundamental adaptar as recomendações nutricionais às diferentes realidades culturais, geográficas e socioeconômicas das populações, o que pode afetar a aceitabilidade e eficácia das dietas. Os profissionais de nutrição devem estar atentos às variações entre recomendações de diferentes países e organizações de saúde e personalizar as orientações para cada paciente.

Por fim, é importante considerar o papel da genética no desenvolvimento e manejo do DMG. Fatores genéticos podem influenciar não apenas a susceptibilidade ao DMG, mas também a resposta individual às diferentes intervenções nutricionais. Esta interação entre genética e nutrição abre caminho sobre os mecanismos moleculares envolvidos no DMG e potencialmente oferece novas abordagens para intervenções personalizadas. Destaca-se o papel fundamental dos profissionais de nutrição na equipe multidisciplinar de cuidados às gestantes com esta condição, bem como a necessidade contínua de pesquisas que integrem conhecimentos sobre padrões alimentares, recomendações específicas e fatores genéticos para otimizar o manejo do DMG.

4.2. MICRORNA e DMG

Nos últimos anos, diversos estudos têm investigado o papel dos miRNAs na fisiopatologia do DMG, destacando sua relevância como biomarcadores potenciais para diagnóstico e intervenção precoce. Após a etapa de busca na literatura de metanálises e revisões sistemáticas selecionadas, identificamos que os miRNAs mais

frequentemente associados ao DMG na literatura foram miR-16, miR-222, miR-29 e miR-330. Considerando a prevalência destes miRNAs nos estudos analisados, optou-se por focar nos resultados e discussão detalhada nestes quatro miRNAs.

O estudo de Dinesen et al. (2023), uma revisão sistemática e metanálise, incluiu 849 artigos e observou um aumento significativo da concentração do miR-16, miR-29 e miR-330 circulantes em pacientes com DMG, sugerindo uma forte correlação desses miRNAs com a resistência à insulina e a homeostase glicêmica. O estudo seguiu as diretrizes PRISMA e teve como objetivo comparar os níveis de miRNAs em mulheres com DMG e controles normoglicêmicos, identificando potenciais biomarcadores.

Da Silva et al. (2023) em uma revisão sistemática, identificou 82 miRNAs desregulados no DMG a partir de 55 estudos observacionais. O estudo destacou a regulação positiva do miR-16-5p e miR-330-3p, enquanto o miR-222-3p foi encontrado sendo regulado tanto positivamente como negativamente, interferindo diretamente na proliferação das células beta pancreáticas e na captação de glicose, desempenhando um papel central no desenvolvimento do DMG.

Lewis et al. (2023), com base em 16 estudos que incluíram 1355 adultos (674 com DMG e 681 controles), revisou os níveis de miRNAs como miR-16 e miR-222, observando que seus níveis variam ao longo da gestação, aumentando em cada trimestre em comparação com o primeiro trimestre no grupo com diabetes gestacional, enquanto permaneceram constantes no grupo controle, afetando o controle glicêmico.

Li et al. (2023) conduziu uma metanálise que incluiu seis estudos com 252 casos de DMG e 309 controles. A pesquisa relatou que o miR-16-5p estava consistentemente elevado em casos de DMG, sugerindo que esse miRNAs podem ser usado como biomarcador potencial para diagnóstico desta condição.

4.2.1. MiR-16

O miR-16-5p é um regulador positivo da via de sinalização da insulina, com atuação em proteínas como o substrato do receptor de insulina-1 (IRS1) e -2 (IRS2), que são essenciais para a mediação dos efeitos da insulina na sua via de sinalização (DA SILVA, 2023). A elevação do miR-16-5p está relacionada com a resistência à insulina, conforme evidenciado por Lewis et al. (2023), que identificaram uma correlação positiva deste miRNA com níveis de glicose em jejum e HbA1c nas semanas 24–28 de gestação. Evidências mostram que a deleção do miR-16-5p no

músculo esquelético e a redução da concentração nos seus níveis circulantes estão positivamente correlacionados com a sensibilidade à insulina em camundongos (LIM, 2022). No entanto, outro estudo analisado relatou uma correlação positiva entre o aumento na concentração de miR-16-5p circulante e a sensibilidade à insulina, o que contrasta com o aumento de miR-16-5p no DMG, uma condição de baixa sensibilidade à insulina (MA, FU e GARVEY, 2018). Além disso, outro estudo da revisão de Dinesen et al. 2023 mostrou que o aumento nos níveis circulantes de miR-16-5p estão associados à resistência à insulina, medida pelo índice HOMA-IR. Esses achados sugerem que a regulação do miR-16-5p pode ter efeitos variados, dependendo do contexto fisiológico e do estado metabólico feminino.

Na meta-análise de Dinesen et al. 2023, 8 estudos foram incluídos, totalizando 351 mulheres com DMG e 320 controles. Nele, encontrou-se uma elevação moderada do miR-16 plasmático em mulheres com DMG, com uma diferença média padronizada (DMP) de 0,32. Destaca-se um aumento significativo da expressão plasmática do miR-16 em um estudo específico analisado nesta meta-análise, com elevação de aproximadamente 15 vezes em mulheres com DMG em comparação com mulheres sem DMG. As diferenças na magnitude do aumento podem ser atribuídas a fatores como o design dos estudos e a heterogeneidade das populações analisadas (DINESEN, 2023).

Em relação à consistência nos achados, Li et al. (2023) relataram uma regulação positiva do miR-16-5p em mulheres com DMG, sugerindo uma possível relação com a resistência à insulina e a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Da Silva et al. (2023) corroboram essa evidência, afirmando que o miR-16-5p é regulado positivamente no DMG e está associado à modulação da sinalização da insulina, correlacionando-se com a redução das proteínas IRS1 e IRS2 durante o segundo trimestre da gestação, prejudicando a via Wnt/ β -catenina, crucial para o desenvolvimento embrionário e a homeostase tecidual. Além disso, Lewis et al. (2023) observaram que, em estudos que avaliaram a expressão do miR-16-5p em múltiplos momentos ao longo da gestação, a expressão deste miRNA aumentou a cada trimestre para mulheres com DMG, diferente do observado nas gestantes do grupo controle, as quais mantiveram um padrão de expressão constante.

Dinesen et al. (2023) e outros autores ressaltam que a identificação do miR-16-5p pode ser relevante para o diagnóstico e intervenção em diabetes, além de outras condições como câncer. Segundo essa revisão, a inclusão do miR-16-5p em um

algoritmo predictivo para DMG, junto com outros miRNAs como miR-29a e miR-134, por exemplo, pode evidenciar seu potencial para ajudar na identificação precoce do DMG.

As evidências sugerem que o miR-16, especialmente na forma de miR-16-5p, desempenha um papel significativo na fisiopatologia do DMG, atuando na resistência à insulina e possivelmente outros desfechos metabólicos. No entanto, as variações nos níveis e associações observadas entre diferentes estudos indicam a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes e validar o uso do miR-16-5p como biomarcador diagnóstico.

4.2.2. MiR-222

Os dados sobre o miR-222 no contexto do DMG apresentam variações significativas entre os estudos revisados, com divergências em relação à sua expressão como e o impacto deste microRNA nesta condição. A meta-análise de Dinesen et al. (2023) incluiu quatro estudos, abrangendo 126 sujeitos controle e 162 pacientes com GDM. A análise revelou que não há diferença significativa nos níveis de miR-222 em pacientes com GDM. A heterogeneidade foi moderada, sugerindo que os níveis circulantes de miR-222 não estão consistentemente associados ao GDM, evidenciando a falta de uma correlação clara entre o aumento desse miRNA e a doença.

Por outro lado, o estudo de Da Silva et al. (2023) sugere uma relação mais direta entre o miR-222-3p e o metabolismo da glicose durante a gestação. De acordo com essa revisão, o miR-222 regula tanto o receptor de estrogênio- α (ER- α) quanto o transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4), ambos envolvidos na sensibilidade à insulina. Este miRNA foi identificado como regulado positivamente e negativamente em diferentes estudos, o que indica variações nos seus níveis de expressão. Além disso, mulheres com DMG apresentaram níveis mais elevados de miR-222 no tecido adiposo, com correlação negativa em relação aos níveis de ER- α e GLUT4, demonstrando que esse miRNA pode influenciar diretamente a resistência à insulina, sendo um fator importante no metabolismo da glicose durante a gestação.

Já o estudo de Lewis et al. (2023) aponta para um papel potencial do miR-222-3p em outros contextos metabólicos, como obesidade e DM2. O miR-222-3p atua

regulando de forma negativa a expressão dos genes que codificam as proteínas MGMT, PPP2R2A e RECK, que são associados à patologia do DM2. Em modelos murinos obesos, sua superexpressão foi vinculada ao aumento da adiposidade e à regulação da via TSC2/mTORC1/S6K, indicando seu impacto no acúmulo de gordura (YAMAGUCHI, 2022). No contexto do GDM, os resultados foram igualmente heterogêneos: enquanto o estudo de Pheiffer et al. (2018) relatou diminuição do miR-222-3p nas semanas 24–28 de gestação, o estudo de Tagoma et al. (2018) observou um aumento entre as semanas 23–21. Embora um estudo de validação de Filardi et al. (2022) tenha encontrado uma correlação positiva entre o miR-222-3p, a glicose em jejum e o peso ao nascer de gestantes com GDM, o miRNA não foi associado de forma independente ao GDM em modelos de regressão linear logística. Isso sugere que ele pode exercer um papel mais indireto, influenciado por múltiplos fatores metabólicos (LEWIS, 2023).

Em síntese, os estudos apontam que o miR-222 pode ter um papel importante e complexo no GDM, afetando tanto o metabolismo da glicose quanto a resistência à insulina, mas os resultados ainda não são consistentes. Dinesen et al. destacam a ausência de uma correlação robusta, enquanto Da Silva et al. evidenciam sua influência direta na resistência à insulina e nos níveis de ER- α e GLUT4. Lewis et al., por sua vez, associam o miR-222 à obesidade e ao diabetes tipo 2, reforçando a necessidade de mais investigações para compreender plenamente sua função no DMG.

4.2.3. MiR-29

O miR-29 tem um papel central em doenças metabólicas, como o DMG. Estudos mostram que miR-29a está elevado em pacientes com DMG, o que pode indicar comprometimento da tolerância à glicose antes da gestação (Dinesen et al., 2023). Além disso, Deng et al. (2020) revisou estudos que destacam o impacto do miR-29 em processos metabólicos e inflamatórios, mostrando que ele regula negativamente a glicemia e o estresse oxidativo por meio da via PI3K/Akt e influencia o metabolismo da glicose e a oxidação lipídica em resposta à insulina. O miR-29a também afeta a função das células β pancreáticas, regulando a secreção de insulina. A inibição do miR-29a aumenta a expressão de MCT1 nas ilhotas pancreáticas,

sugerindo seu papel na modulação da secreção de insulina (DENG, 2020). Além disso, o miR-29a é um regulador negativo do receptor CB1, prevenindo danos renais em diabéticos e influenciando a progressão da nefropatia diabética (DENG, 2020).

Em uma revisão sistemática e meta-análise o miR-29a foi regulado positivamente em pacientes com DMG, mostrando um aumento significativo da expressão plasmática (um aumento de 1,18 vezes) em relação aos controle (DINESEN, 2023). Embora alguns estudos desta revisão indiquem elevações consideráveis do miR-29 circulante em mulheres com DMG, outro estudo específico observou uma diminuição nos níveis de miR-29a em mulheres chinesas com DMG. Dessa forma, o miR-29a foi significativamente elevado na circulação de pacientes com DMG e essa elevação, observada em estudos com diagnóstico precoce, pode indicar uma tolerância à glicose comprometida antes da gestação (DINESEN, 2023). Além disso, verificou-se que a supressão aguda do miR-29a em camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura melhorou a resistência à insulina hepática e a tolerância à glicose, sugerindo um papel causal do miR-29a na manutenção da tolerância à glicose (HUNG, 2019; DINESEN, 2023).

Lewis et al. (2023) verificou que o miR-29a-3p estava regulado de forma positiva em 50% dos estudos analisados, enquanto 17% mostraram regulação negativa e 33% não encontraram diferenças significativas. Um dos estudos sugere que o miR-29a-3p atua como um regulador negativo da glicose sérica, uma vez que a redução desse miRNA resultou em um aumento da expressão da carboxiquinase fosfoenol pirúvica mitocondrial 2 (PCK2), que está envolvida na gliconeogênese. A superexpressão do PCK2 pode, por sua vez, levar a níveis elevados de glicose. Contudo, essa inferência não é sustentada por evidências coletivas, indicando a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes e como esses podem variar em diferentes contextos populacionais e regionais.

4.2.4. MiR-330

O miR-330-3p atua como um regulador central da homeostase do ciclo celular, afetando genes importantes como E2F1 e CDC42, que estão envolvidos na proliferação e secreção de insulina. O gene CDC42 ativa a proteína PAK-1, essencial para a mobilização de grânulos de insulina à membrana plasmática, facilitando a

secreção sustentada de insulina, além de influenciar a translocação do transportador GLUT4, promovendo a captação de glicose nos tecidos adiposos e musculares. A redução de CDC42 pode levar à resistência à insulina e disfunção secretora (HUANG, 2019). O E2F1, por sua vez, é um fator de transcrição fundamental para a proliferação das células β em resposta à resistência aguda à insulina, ampliando a massa de células produtoras de insulina e compensando a resistência insulínica (SHIRAKAWA, 2022). A baixa expressão desses genes, causada pelo aumento dos níveis de miR-330, pode comprometer a funcionalidade das células beta pancreáticas. Além disso, o gene do receptor de Angiotensina II Tipo 2 (AGTR2) foi identificado como alvo do miR-330-3p. Sua regulação negativa pode afetar a regeneração das células beta no pâncreas adulto, especialmente sob alta demanda metabólica (DINESEN 2023; DA SILVA 2023).

O estudo de Dinesen et al. (2023) destaca que o miR-330 foi investigado em cinco estudos analisados, envolvendo 155 sujeitos de controle e 135 pacientes com DMG. A meta-análise revelou um aumento significativo nos níveis de miR-330, com uma elevação de 1,42 vezes nos pacientes com DMG. As diferenças observadas podem ser atribuídas à heterogeneidade das populações analisadas e ao design dos estudos, já que um índice de heterogeneidade de 87% foi registrado.

Além disso, ainda no estudo de Dinesen et al. (2023), sugere-se que há uma tendência em que os níveis de miR-330 são ligeiramente reduzidos durante as gestações nos períodos iniciais, aumentando nas fases mais avançadas. Isso sugere que o miR-330 pode ter um papel dinâmico na fisiopatologia do DMG. Relata-se ainda que o miR-330 está associado à disfunção das células beta, enquanto Da Silva et al. (2023) enfatizam seu envolvimento na proliferação e secreção de insulina, devido a sua atuação como um regulador central da homeostase do ciclo celular. A regulação positiva deste miRNA em pacientes com DMG pode contribuir para a disfunção das células beta pancreáticas, alterando sua proliferação e crescimento.

A identificação do miR-330 como um regulador importante na fisiopatologia do DMG sugere que ele pode ser um biomarcador potencial para diagnóstico e intervenção. A correlação entre os níveis elevados de miR-330 e a disfunção das células beta destaca sua relevância clínica. Contudo, as variações nos níveis e as associações observadas entre diferentes estudos indicam a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes e validar o uso do miR-330 como biomarcador diagnóstico.

4.3. MICRORNAs E INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS: EVIDÊNCIAS NO CONTEXTO DO DMG

Os miRNAs têm um papel importante na regulação gênica e na resposta metabólica no DMG, influenciando nos processos biológicos relevantes no contexto de intervenções nutricionais. Nesse contexto, os miRNAs podem ser modulados por fatores dietéticos, sendo alvos potenciais para estratégias nutricionais de intervenção para o DMG (DELUCAS, 2024). Fatores dietéticos como alimentos específicos, padrões alimentares, vitaminas e compostos bioativos podem modular a expressão de miRNAs (PALMER, 2014). Os miRNAs citados anteriormente como o miR-16, miR-222, miR-29 e miR-330, estão associados com a regulação metabólica em condições de disfunção metabólica por meio da dieta, como no diabetes mellitus (DELUCAS, 2024). A modulação destes miRNAs através de intervenções dietéticas representa uma área promissora para melhorar o controle glicêmico e os desfechos gestacionais. No entanto, estudos clínicos nessa área ainda são escassos.

Uma revisão sistemática investigou o impacto de dietas e alimentos específicos na regulação de miRNAs e suas implicações para a saúde. Essa revisão revelou que a ingestão diária de 30 a 60 gramas de nozes promoveu o aumento da expressão do miR-29b em comparação aos controles (DELUCAS, 2024). Consumir nozes regularmente está associado a benefícios para a saúde, incluindo a melhora do perfil lipídico e a redução de marcadores inflamatórios, promovendo a saúde cardiovascular. Além disso, as nozes podem ajudar na regulação da glicose e na redução do estresse oxidativo, fatores importantes para a prevenção de doenças metabólicas e cardiovasculares. Esses benefícios parecem ser atribuídos à presença de ácidos graxos saudáveis, antioxidantes e compostos bioativos nas nozes (ALSHAHRANI, 2022). Sobre o miR-330, foi observada regulação negativa após a ingestão diária de 30 gramas de nozes e amêndoas por um período de 8 semanas, indicando que dietas ricas em oleaginosas podem suprimir a expressão deste miRNA. Para o miR-222, uma intervenção com 5 gramas/kg/peso corporal de uvas frescas em adultos com sobrepeso resultou em uma regulação negativa. (DELUCAS, 2024).

O estudo de coorte de Valerio et al. (2022) investigou os efeitos de uma dieta mediterrânea enriquecida em mulheres com DMG. Neste ensaio clínico randomizado

os participantes foram divididos entre um grupo de intervenção com suplementação de azeite e pistache, e um grupo controle, seguindo uma dieta mediterrânea restritiva. As avaliações ocorreram em três momentos: 8–12 semanas, 24–28 semanas de gestação e dois a três anos após o parto. Os resultados mostraram que as mulheres com DMG que seguiram uma dieta mediterrânea enriquecida com azeite extra virgem e pistache tiveram uma diminuição nos níveis de insulina, IL-6, leptina e nos valores de HOMA-IR durante a triagem de GDM (24–28 semanas), associada a um aumento da expressão do miR-222-3p. Os resultados indicam que a dieta mediterrânea pode modular a resposta inflamatória e melhorar a sensibilidade à insulina, ajudando a controlar a glicemia e a prevenir complicações metabólicas após a gestação.

A revisão sistemática de Palmer et. al. (2014) investigou a influência de intervenções dietéticas na expressão de microRNAs e seu impacto em processos relacionados a envelhecimento, câncer e doenças metabólicas. De acordo com esse estudo, dietas ricas em gordura e intervenções de perda de peso, incluindo ácidos graxos específicos como o ácido linoleico, modulam a expressão dos miR-221/222, o que afeta a função endotelial e adipócitos. Ademais, o folato foi associado ao aumento da expressão do miR-222, impactando a metilação celular e processos epigenéticos, e possivelmente a sensibilidade à insulina, com implicações no envelhecimento e em desordens metabólicas. Em diabetes descontrolado, o miR-221 apresentou níveis elevados, prejudicando a função endotelial. Nesse caso, dietas cetogênicas e restrição calórica, que baixam a glicose, podem reduzir o miR-221, aliviando complicações vasculares. (PALMER, 2014; DA SILVA, 2023).

Um estudo verificou que o tratamento com naringina foi capaz de proteger trofoblastos e células endoteliais de tecidos placentários de mulheres com DMG de um ambiente de altas concentrações de glicose ao regular negativamente o miR-140-3p. Observou-se ainda aumento de receptores de insulina, aumentando a captação de glicose nestas células, tornando-o um composto potencial para o tratamento do DMG e um miRNA relevante neste contexto.

A genisteína, ao reduzir a expressão do miR-22, resultou na promoção da lipólise, contribuindo para a diminuição do acúmulo de lipídios no tecido adiposo. Além disso, a genisteína melhorou a sensibilidade à insulina, possivelmente através da regulação positiva de genes-alvo, como BTG2 e adipor1. Assim, o estudo sugere que a genisteína pode ser uma intervenção promissora para tratar condições metabólicas relacionadas à obesidade e à resistência à insulina (GAN, 2020).

Outro aspecto relevante é a influência do DMG nos microRNAs presentes no leite humano e os potenciais impactos para os lactentes. Um estudo de coorte recente demonstrou que o DMG está associado a uma redução significativa na abundância de miRNAs exossomais no leite humano, incluindo os miRNA-148a, miRNA-30b, miRNA-let-7a e miRNA-let-7d, envolvidos em vias metabólicas cruciais, como a sinalização da insulina e adipogênese. Esses miRNAs mostraram-se relacionados ao crescimento e à composição corporal dos bebês nos primeiros seis meses de vida. Além disso, o estudo sugere que estratégias dietéticas maternas podem influenciar a composição desses miRNAs no leite, promovendo desfechos metabólicos mais favoráveis para os bebês de mães com DMG. Isso reforça o potencial de intervenções nutricionais específicas como ferramentas para mitigar os impactos do DMG no desenvolvimento infantil e na saúde metabólica futura dos lactentes (SHAH, 2022).

Assim, a modulação de miRNAs como miR-16, miR-222, miR-29 e miR-330 via intervenções nutricionais pode ser considerada uma abordagem promissora para o manejo de doenças metabólicas, incluindo o DMG. Intervenções específicas, como consumo de gorduras saudáveis, uvas, nozes e fitoquímicos como a naringina podem ser capazes de modular miRNAs importantes que atuam em vias metabólicas que controlam a homeostase glicêmica.

5. CONCLUSÃO

Evidências indicam que diferentes abordagens dietéticas, como dietas de baixo índice glicêmico, DASH, *low carb* e enriquecidas com fibras, além da suplementação de micronutrientes, podem reduzir a necessidade de medicação e melhorar a resistência à insulina. Essas estratégias auxiliam na manutenção dos níveis glicêmicos, promovem a saúde metabólica materno-fetal e refletem a importância de orientações dietéticas individualizadas e culturalmente adequadas.

Os miR-16, miR-222, miR-29 e miR-330 mostraram-se promissores para o diagnóstico precoce e acompanhamento do DMG. Entretanto, as variações nos níveis e nas associações observadas entre estudos reforçam a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes e validar esses miRNAs como biomarcadores clínicos.

Evidências indicam que intervenções dietéticas no DMG podem ser capazes de influenciar a expressão de miRNAs, atuando como coadjuvantes na terapia nutricional, atuando em vias relacionadas ao controle da resistência à insulina e da inflamação. No entanto, a variabilidade nos resultados e a heterogeneidade das amostras evidenciam a necessidade de mais estudos.

A identificação de perfis específicos de miRNAs em gestantes pode não apenas facilitar o diagnóstico precoce do DMG, mas também possibilitar intervenções nutricionais oportunas que melhorem os desfechos de saúde para a mãe e o feto. É essencial que futuras pesquisas abordem a interação entre fatores como perfis de miRNA, estilo de vida e especificidades dietéticas regionais e culturais, aprimorando a compreensão sobre a função dos miRNAs no DMG e consolidando o uso de alimentos e nutrientes na modulação desses biomarcadores. Esse avanço poderá abrir caminho para abordagens diagnósticas mais abrangentes e intervenções nutricionais personalizadas e eficazes no manejo do DMG, beneficiando tanto as gestantes quanto os profissionais de saúde que as acompanham.

6. REFERÊNCIAS

ADA - American Diabetes Association; ELSAYED, N. et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Care in Diabetes - 2023. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 46, supl. 1, p. 254-266, jan. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc23-S015>>. Acesso em: 11 abr. 2024.

ALSHAHRANI, S. et al. The effect of walnut intake on lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v. 14, n. 21, p. 4460, 2022.

BROWN, J. et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2017.

CANNATARO, R. et al. Polyphenols in the Mediterranean diet: From dietary sources to microRNA modulation. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 328, 2021.

DA SILVA, P. et al. MicroRNAs associated with the pathophysiological mechanisms of gestational diabetes mellitus: a systematic review for building a panel of miRNAs. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 7, p. 1126, 2023.

DELUCAS, M. et al. The impact of diet on miRNA regulation and its implications for health: a systematic review. **Nutrients**, v. 16, n. 6, p. 770, 2024.

DENG, Li et al. Serum miR-29a/b expression in gestational diabetes mellitus and its influence on prognosis evaluation. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 9, 2020.

DINESEN, S. et al. Circulating microRNA as Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus - A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 7, 2023.

DINESEN, S. et al. Circulating microRNA as biomarkers for gestational diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6186, 2023.

DINGENA, C. F. et al. Nutritional and exercise-focused lifestyle interventions and glycemic control in women with diabetes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Nutrients**, v. 15, n. 2, p. 323, 2023.

DUARTE-GARDEA, M. O. et al. **Academy of Nutrition and Dietetics gestational diabetes evidence-based nutrition practice guideline**. 2018.

FILARDI, Tiziana et al. Identification and validation of miR-222-3p and miR-409-3p as plasma biomarkers in gestational diabetes mellitus sharing validated target genes involved in metabolic homeostasis. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 8, p. 4276, 2022.

GAN, M. et al. Genistein inhibits high fat diet-induced obesity through miR-222 by targeting BTG2 and adipor1. **Food & Function**, v. 11, n. 3, p. 2418-2426, 2020.

HUANG, Q. et al. Cdc42: a novel regulator of insulin secretion and diabetes-associated diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 1, p. 179, 2019.

IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 676-682, mar. 2010. DOI 10.2337/dc09-1848. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc09-1848>>. Acesso em: 11 abr. 2024.

IDF - International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 10th ed. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 11 abr. 2024.

JIN, S. et al. Effects of nutritional strategies on glucose homeostasis in gestational diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, n. 1, p. 6062478, 2020.

KOZOMARA, A.; BIRGAOANU, M.; GRIFFITHS-JONES, S. miRBase: das sequências de microRNA à função. **Pesquisa de ácidos nucleicos**, [S. l.], v. 47, n. D1, p. 155-162, 2019.

LAZARUS, G. et al. Detection of gestational diabetes mellitus by circulating plasma and serum microRNAs: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 16, n. 1, p. 102383, 2022.

LEWIS, K. et al. Systematic review of transcriptome and microRNAome associations with gestational diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 971354, 2023.

LI, D. et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on women with gestational diabetes mellitus. **BMC Endocrine Disorders**, v. 21, p. 1-15, 2021.

LI, J. et al. Expression of microRNAs in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Acta Diabetologica**, v. 60, n. 4, p. 461-469, 2023.

LIM, S. et al. Muscle miR-16 deletion results in impaired insulin sensitivity and contractile function in a sex-dependent manner. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 322, n. 3, p. E278-E292, 2022.

LIN, Q. et al. Effects of different dietary patterns during pregnancy on birth outcomes and glucose parameters in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Primary Care Diabetes**, v. 17, n. 4, p. 287-308, 2023.

MA, E.; FU, Y.; GARVEY, W. Relationship of circulating miRNAs with insulin sensitivity and associated metabolic risk factors in humans. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 16, n. 2, p. 82-89, 2018.

MAHAJAN, A. et al. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. **Current Diabetes Reports**, [S. I.], v. 1-10, 2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1208-4.

MASETE, M. et al. A big role for microRNAs in gestational diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 892587, 2022.

MATSUYAMA H; SUZUKI HI. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**. 2020;21(1):132.

MOCELLIN, L. et al. Gestational diabetes mellitus prevalence in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 40, p. e00064919, 2024.

MUNIZ, N.; REIS, L. Terapia nutricional do Diabetes Mellitus na gestação. **Comunicação, Ciência e Saúde**, [S. l.], p. 363-374, 2013.

PALMER, J. et al. MicroRNA expression altered by diet: can food be medicinal? **Ageing Research Reviews**, v. 17, p. 16-24, 2014.

PLOWS, J. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 2018.

QUINTANILHA, B. et al. Nutrimiomics: Role of microRNAs and Nutrition in Modulating Inflammation and Chronic Diseases. **Nutrients**, [S. l.], v. 9, n. 11, 2017.

REIS, B. **Expressão de microRNA circulantes em mulheres com excesso de peso suplementadas com castanha-do-brasil**. 2018. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diabetes gestacional exige cuidados**. 2022. Disponível em: <https://profissional.diabetes.org.br/diabetes-gestacional-exige-cuidados/>. Acesso em: 7 de maio de 2024.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020**. Brasil: Clannad, 2019.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação**. 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/#ftoc-recomendacoes>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SHAH, Kruti B. et al. Gestational diabetes mellitus is associated with altered abundance of exosomal MicroRNAs in human milk. **Clinical therapeutics**, v. 44, n. 2, p. 172-185. e1, 2022.

SHIRAKAWA, J. et al. E2F1 transcription factor mediates a link between fat and islets to promote β cell proliferation in response to acute insulin resistance. **Cell Reports**, v. 41, n. 1, 2022.

SILVA, S.; PANTALEÃO, L. Expressão Gênica. In: COMINETTI, C.; ROGERO, M.; HORST, M. **Genômica nutricional**: dos fundamentos à nutrição molecular. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. Cap. 2, p. 16-30.

SWEETING, A. et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus. **Endocrine reviews**, v. 43, n. 5, p. 763-793, 2022.

SZELENBERGER, R. et al. **MicroRNA Plasmático como Novo Diagnóstico**. *Clínica Química Acta*, [S. l.], v. 499, p. 98-107, 2019.

TAGOMA, A. et al. MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. **Gene**, v. 672, p. 137-142, 2018.

TSIROU, E. et al. Guidelines for medical nutrition therapy in gestational diabetes mellitus: systematic review and critical appraisal. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 119, n. 8, p. 1320-1339, 2019.

VALERIO, Johanna et al. The Relationship between Serum Adipokines, miR-222-3p, miR-103a-3p and Glucose Regulation in Pregnancy and Two to Three Years Post-Delivery in Women with Gestational Diabetes Mellitus Adhering to Mediterranean Diet Recommendations. **Nutrients**, v. 14, n. 22, p. 4712, 2022.

VIANA, L. V. et al. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and new-born outcomes. **Diabetes Care**, v. 37, p. 3345–3355, 2014.

WANG, H. et al. Impacts of dietary fat changes on pregnant women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 24, p. 58–64, 2015.

WAUGH, C.; PENCHEVA, N.; WOOLNER, A.; BLACK, M. Introduction of the Mediterranean diet in pregnancy and the incidence of gestational diabetes mellitus: A

systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 299, p. 199-207, ago. 2024.

WHO - World Health Organization. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. Geneva: WHO, 2013.

WHO - World Health Organization. **e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA): Calcium supplementation during pregnancy**. Geneva: OMS, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/calcium-pregnancy>. Acesso em: 12 nov. 2024.

WHO - World Health Organization. **e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA): Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy**. Geneva: OMS, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/daily-iron-pregnancy>. Acesso em: 12 nov. 2024.

YAMAMOTO, J. et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 7, p. 1346-1361, jul. 2018. DOI: 10.2337/dc18-0102. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc18-0102>>. Acesso em: 12 abr. 2024.

YAMAGUCHI, S. et al. Adipocyte-specific inhibition of mir221/222 ameliorates diet-induced obesity through targeting ddit4. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 750261, 2022.