

## O IMPACTO DA PROGRAMAÇÃO METABÓLICA FETAL NO DESENVOLVIMENTO DE UMA PROLE SAUDÁVEL

THE IMPACT OF FETAL METABOLIC PROGRAMMING ON THE DEVELOPMENT OF A HEALTHY OFFSPRING

EL IMPACTO DE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL EN EL DESARROLLO DE UNA PROLE SALUDABLE

Maria Eduarda Franco Feltran<sup>1</sup>  
Laura Cristina da Cruz Dominicano<sup>2</sup>

**RESUMO:** Programação Fetal diz respeito a uma teoria de que as experiências e fatores ambientais, vivenciados no início da vida, especialmente no desenvolvimento fetal, influenciam a saúde e o risco de doenças a curto e longo prazo. Este estudo teve por objetivo contribuir com a construção de saberes e avanços médicos científicos sobre a Programação Metabólica Fetal (PMF) e a importância da adesão dos genitores às mudanças de hábitos e sua influência no desenvolvimento de uma prole saudável, a curto e longo prazo. Trata-se de uma revisão bibliográfica dos principais artigos científicos publicados a partir do ano de 2019, nacionais e internacionais, nas plataformas de pesquisa Google Acadêmico, Pubmed, SCIELO e *National Library of Medicine*. Os achados sugerem que tanto o ambiente materno quanto o paterno exercem influência determinante na PMF e no desenvolvimento saudável da prole. Os achados concluem que intervenções no período pré-concepcional e gestacional, como a adoção de uma dieta balanceada, prática regular de atividade física, controle de comorbidades e redução da exposição a agentes inflamatórios ou tóxicos, são estratégias fundamentais para promover um ambiente propício ao desenvolvimento fetal saudável.

**Palavras-chave:** Programação Metabólica. Desenvolvimento Fetal. Gestação.

**ABSTRACT:** Fetal Programming refers to a theory that experiences and environmental factors encountered early in life, especially during fetal development, influence health and the risk of diseases in both the short and long term. This study aimed to contribute to the construction of knowledge and scientific medical advancements regarding Fetal Metabolic Programming (FMP) and the importance of parents adhering to lifestyle changes and their influence on the development of healthy offspring, in both the short and long term. It is a bibliographic review of the main scientific articles published from 2019 onwards, both national and international, on research platforms such as Google Scholar, PubMed, SCIELO, and the National Library of Medicine. The findings suggest that both the maternal and paternal environments have a determining influence on PMF and the healthy development of offspring. The findings conclude that interventions during the preconception and gestational periods, such as adopting a balanced diet, regular physical activity, management of comorbidities, and reduction of exposure to inflammatory or toxic agents, are key strategies to promote an environment conducive to healthy fetal development.

**Keywords:** Metabolic Programming. Fetal Development. Pregnancy.

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina na Universidade Paulista.

<sup>2</sup>Doutora em Ciências. Docente dos cursos da Saúde na Universidade Paulista.

**RESUMEN:** La Programación Fetal se refiere a una teoría que sostiene que las experiencias y factores ambientales vividos al inicio de la vida, especialmente durante el desarrollo fetal, influyen en la salud y el riesgo de enfermedades a corto y largo plazo. Este estudio tuvo como objetivo contribuir a la construcción de conocimientos y avances médicos científicos sobre la Programación Metabólica Fetal (PMF) y la importancia de la adhesión de los padres a los cambios de hábitos y su influencia en el desarrollo de una descendencia saludable, tanto a corto como a largo plazo. Se trata de una revisión bibliográfica de los principales artículos científicos publicados a partir del año 2019, nacionales e internacionales, en las plataformas de búsqueda Google Académico, Pubmed, SCIELO y National Library of Medicine. Los hallazgos sugieren que tanto el ambiente materno como el paterno ejercen una influencia determinante en la PMF y en el desarrollo saludable de la descendencia. Los hallazgos sugieren que tanto el entorno materno como el paterno ejercen una influencia determinante en la FMF y en el desarrollo saludable de la descendencia. Los hallazgos concluyen que las intervenciones en el período preconcepcional y gestacional, como la adopción de una dieta equilibrada, la práctica regular de actividad física, el control de comorbilidades y la reducción de la exposición a agentes inflamatorios o tóxicos, son estrategias fundamentales para promover un ambiente propicio para el desarrollo fetal saludable.

**Palabras clave:** Programación Metabólica. Desarrollo Fetal. Gestación.

## INTRODUÇÃO

Primordialmente, é imprescindível citar que a Programação Fetal, faz menção à teoria de que as experiências ambientais, no início da vida, especialmente durante o desenvolvimento fetal, influenciam na saúde e risco de doenças na infância e vida adulta. Nesse sentido, cabe mencionar que a hipótese da origem fetal sugere que, as condições hormonais e nutricionais, ainda na vida intrauterina - nos vários estágios da gestação, ocasionam alterações fisiológicas adaptativas, isto é, na epigenética, que acontecem quando o DNA e as proteínas se modifiquem, sem que ocorra alterações na codificação genética. Em segunda análise, é necessário citar que a nutrição fetal está associada a diversos fenótipos de nascimento, podendo ocasionar modificações no funcionamento de órgãos e tecidos, e, consequentemente, aumentando a suscetibilidade daquele indivíduo desenvolver distúrbios metabólicos na vida adulta. (PEREIRA, 2023; PUCHE-JUAREZ et al., 2023).

Nesse contexto teórico, torna-se relevante compreender a origem histórica e a consolidação conceitual da Programação Fetal ao longo do tempo, bem como as diferentes nomenclaturas atribuídas ao fenômeno desde sua proposição inicial. O fenômeno acima descrito foi mencionado pela primeira vez pelo epidemiologista David Baker, em 1993, como “Origens Fetais da Doença do Adulto” e “Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença”. Em 2002, a hipótese do mesmo passou a ser conhecida como “Developmental Origins of Health

and Disease" (DOHaD). E, atualmente, passou a ser chamada de Programação Fetal (HARMANCIOĞLU, 2023).

A partir da consolidação desse conceito na literatura científica, diversos estudos passaram a aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos, destacando a interação entre fatores genéticos e ambientais no período gestacional como determinantes do metabolismo ao longo da vida. O metabolismo do indivíduo adulto provém de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, isto porque a gestação é um período crítico para o crescimento e desenvolvimento de um feto saudável (FAA et al., 2024). Outrora, o período fetal e os primeiros anos de vida são essenciais para proporcionar saúde metabólica.

Visto isso, a maneira mais eficaz de promover a saúde metabólica da população, bem como combater as doenças relacionadas ao metabolismo, é através do desenvolvimento e promoção de medidas estratégicas preventivas, através da conscientização dos genitores acerca da importância de se preparar antes de gerar a prole, isto é, orientar a realização da Programação Metabólica Fetal.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica dos principais artigos científicos publicados a partir do ano de 2019, nacionais e internacionais, nas línguas portuguesa e/ou inglesa no acervo digital da biblioteca da UNIP – Universidade Paulista. Foram utilizadas as seguintes plataformas de pesquisa: Google Acadêmico, Pubmed, SCIELO e National Library of Medicine, incluindo trabalhos que continham as palavras programação fetal, programação metabólica fetal e 1.000 dias.

O presente estudo, realizado com base em uma revisão bibliográfica de artigos científicos recentes, obtidos a partir do Pubmed, SCIELO e National Library of Medicine, possibilitou a coleta de dados fidedignos e baseados em evidências científicas, acerca do tema da Programação Metabólica Fetal e a sua importância para o desenvolvimento de uma prole saudável. O tema, embora complexo, precisa ser discutido abertamente pela comunidade acadêmica para que o conhecimento possa ser construído com base nos critérios científicos e assim, embasar as informações que serão transmitidas ao público leigo. A seguir, encontram-se informações importantes sobre as referências utilizadas no presente estudo.

Os autores Pereira (2023) e Puche-Juarez et al. (2023) contribuíram com conceitos introdutórios cruciais acerca da Programação Fetal, fazendo menção ao fato das experiências

ambientais, durante o desenvolvimento fetal, serem capazes de impactar na saúde da prole, podendo ocasionar adoecimento na fase da infância e na vida adulta.

O autor Harmancioğlu (2023), por sua vez, citou como o fenômeno foi intitulado anteriormente, pelo epidemiologista David Baker, de ““Origens Fetais da Doença do Adulto” e “Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença”. Ainda, o mesmo contribuiu mencionando que o metabolismo é uma soma de fatores genéticos e ambientais.

A gestação é um período crítico para o desenvolvimento de uma prole saudável. Mas, não somente, uma vez que os primeiros 1.000 dias de vida da criança, desde a vida intrauterina e os dois primeiros anos após o nascimento, são cruciais para a adequada formação neurológica e orgânica (FAA et al., 2024).

O artigo escrito por Maguolo (2023) trouxe contribuições sobre o que pode corroborar para uma gestação saudável, como a dieta materna, o estilo de vida, e a ausência de doenças metabólicas. Já Nash et al. (2023) trouxe informações valiosas sobre outros fatores que impactam negativamente na saúde fetal, como obesidade materna, estresse, dieta ocidental, contribuindo para o desenvolvimento de doenças como obesidade, diabetes, distúrbios cardiovasculares e tireoidiano, entre outros. No artigo de Colina (2024) foi abordada a importância da prática da atividade física associada à alimentação saudável, para proporcionar saúde ao feto. O autor Niebrzydowska-Tatus et al. (2024), por sua vez, trouxe em seu artigo, dados sobre a importância de ingerir a quantidade correta de calorias, e a hidratação adequada. Por fim, o autor Capobianco (2023), trouxe atualizações importantes sobre o desenvolvimento fetal saudável. Segundo ele, não apenas a saúde da progenitora materna importa, mas a do progenitor paterno também. Isto corroborou para dividir a responsabilidade de proporcionar um desenvolvimento adequado à prole, uma vez que, a mudança de hábitos deve provir de ambos. A exposição do pai a determinados fatores, como nutrição, índice de massa corpórea, exposição a químicos ambientais, tabagismo, idade, podem impactar negativamente na qualidade do plasma seminal, que, por sua vez, tem função de transportar os espermatozóides. De forma análoga, a prática de atividade física, a dieta nutritiva e saudável, rica em antioxidantes, pode melhorar a fertilidade e prevenir obesidade.

Por fim, é válido ressaltar que todos os estudos analisados e citados anteriormente foram cruciais para a realização do presente artigo. Todos contribuíram com saberes baseados em evidências científicas, proporcionando a criação de uma revisão completa e fidedigna.

## DISCUSSÃO

Em primeira análise, os primeiros 1000 dias de vida da criança, que compreendem o tempo da vida intrauterina e os primeiros 2 anos após o nascimento, são considerados essenciais para o adequado desenvolvimento neurológico e dos órgãos do indivíduo. Outrora, alguns autores e estudos, em desenvolvimento, sugerem o aumento para 1100 dias de vida, visando incluir o período anterior à gestação (FAA et al., 2024).

Dentro desse período crítico inicial, destaca-se a capacidade adaptativa do organismo humano ainda em desenvolvimento, especialmente no que se refere à resposta às condições ambientais intrauterinas. De acordo com Faa et al. (2024), os humanos, no início da vida intrauterina, possuem capacidade de plasticidade, isto é, são aptos a adaptarem os seus processos de desenvolvimento às diversas condições ambientais, uma vez que seus tecidos e órgãos são sensíveis às alterações do ambiente intrauterino. Em outras palavras, um único genótipo pode dar origem a vários fenótipos distintos.

Essa plasticidade do desenvolvimento fetal manifesta-se, sobretudo, na forma como o organismo prioriza funções vitais diante de condições adversas, refletindo ajustes fisiológicos específicos. Além disso, caso haja restrição de determinados recursos no útero, cruciais para a prole, a circulação e aporte sanguíneo são realocados para os órgãos vitais, como cérebro, coração e pulmões. Por outro lado, o sangue é redirecionado de órgãos menos vitais, como os rins, podendo tornar o indivíduo mais vulnerável a apresentar doenças renais crônicas no futuro e redução no número de néfrons.

5

Dante desses mecanismos adaptativos, torna-se fundamental compreender quais fatores maternos podem favorecer um ambiente intrauterino adequado ao desenvolvimento saudável da prole. Maguolo (2023) publicou que tange aos fatores que podem corroborar para uma prole saudável, podem ser citados a dieta consumida pela mãe durante a gestação, o estilo de vida que a gestante leva e a ausência de doenças metabólicas.

Em contrapartida aos fatores protetores, diversos elementos ambientais e comportamentais maternos podem atuar de forma desfavorável sobre a programação fetal. Por outro lado, fatores como: estresse, obesidade materna, exposição à dieta ocidental (composta de alimentos industrializados, processados e ultraprocessados) estão associados ao aumento do risco da prole adquirir doenças futuras, como obesidade, diabetes, patologias cardiovasculares, distúrbios da tireoide e doença hepática gordurosa não alcoólica. De acordo com evidências científicas, isto ocorre por conta de uma ligação entre o ambiente obesogênico materno e a

reprogramação de células imunes fetais. Em outras palavras, as células imunes inatas (monócitos e macrófagos) criam uma memória imune de estímulos já experimentados, associada a maior atividade pró-inflamação. Ademais, é importante fazer ressalva que a memória formada envolve aumento de glicólise, depende de modificações epigenéticas em células tronco hematopoéticas e progenitoras (que transmitem para as células imunes da prole), redução da fosforilação oxidativa e expressão de fatores de transcrição, como FOS/JUN e CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ), corroborando para que haja ainda mais inflamação (NASH et al., 2023).

Além dos fatores relacionados ao ambiente obesogênico e inflamatório, micronutrientes específicos também desempenham papel relevante no desenvolvimento fetal e na programação metabólica. Estudos analisaram o papel do magnésio no desenvolvimento fetal e comprovaram que o mesmo é fundamental em mais de 600 reações enzimáticas envolvidas na síntese de proteínas, atividades neurológicas e musculares, adequado funcionamento de mitocôndrias e do sistema imunológico. Entretanto, a sua deficiência pode ocasionar alterações da programação metabólica fetal, implicando na importância de monitorar os níveis maternos de magnésio (FAA et al., 2024).

Para além dos aspectos nutricionais, fatores psicossociais e ambientais também têm sido associados a alterações no neurodesenvolvimento e à programação fetal de doenças. No que tange às afecções psiquiátricas, o estresse no início da vida foi associado a distúrbios neurológicos psiquiátricos, ainda na infância ou posteriormente, na vida adulta. Isto ocorre devido a alterações epigenéticas que são desencadeadas, podendo culminar no desenvolvimento de adversidades neuropsiquiátricas. Além disso, as radiações ionizantes se tornaram campo de estudo, uma vez que há a teoria de que ocasionam uma programação fetal de doenças neurológicas e psiquiátricas, ao entrar em contato com o córtex cerebral, cerebelo, córtex pré-frontal, hipocampo e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, atuando como fator indireto e contribuindo para o desenvolvimento de diversas apresentações fenotípicas (FAA et al., 2024).

Diante da multiplicidade de fatores capazes de interferir negativamente na programação fetal, estratégias preventivas tornam-se essenciais para promover a saúde materno-fetal. Visando corroborar para uma adequada programação metabólica fetal e para a saúde do feto, a curto e longo prazo, é imprescindível a prática de atividade física, associada à alimentação saudável, que irá contribuir para um ganho de peso gestacional menor (COLINA, 2024). No entanto, é importante selecionar cautelosamente as atividades, respeitando às alterações

anatômicas da gestação. No que diz respeito à dieta materna, é necessário seguir orientações nutricionais e incluir frutas, vegetais, legumes e proteínas. Além de ingerir quantidade adequada de calorias e manter hidratação (NIEBRZYDOWSKA-TATUS et al., 2024).

Entretanto, a responsabilidade pela programação fetal não se restringe exclusivamente à saúde materna, estendendo-se também ao papel do progenitor masculino. O progenitor masculino também impacta diretamente na saúde da prole. Isto ocorre porque a exposição paterna a determinados fatores circulantes, os quais serão discutidos abaixo, estes atuam como vetores de comunicação entre as células e transmitem sinais. A linha germinativa, por sua vez, está exposta aos sinais e pode sofrer efeitos e mudanças, culminando em modificações epigenéticas nos espermatozoides e alterações no fluido seminal, influenciando o desenvolvimento do feto. Outrora, hormônios, antioxidantes e lipídios sofrem regulações conforme o estado fisiológico, e, por isso, podem se envolver e modificar a regulação genética (CAPOBIANCO, 2023).

Nesse contexto, o plasma seminal emerge como um componente fundamental na mediação dos efeitos paternos sobre a implantação embrionária e o desenvolvimento fetal. O mesmo tem função de realizar o transporte de espermatozoides até o trato reprodutivo feminino, para que possa ocorrer a fertilização e fecundação. O mesmo contém proteínas, nutrientes, material genético livre de células e moléculas de sinalização que são capazes de se comunicar com o endométrio do útero, e proporcionar regulação de expressão de RNA mensageiro e RNA não codificante, bem como remodelação vascular. Isto significa que, o plasma seminal está intrinsecamente relacionado com a implantação do embrião e o desenvolvimento do feto e, portanto, é imprescindível citar sobre o plasma seminal ao abordar temas de programação paterna (CAPOBIANCO, 2023).

A partir desse entendimento, estudos passaram a investigar de forma mais aprofundada os fatores de risco paternos pré-concepcionais e seus impactos na saúde da prole. Estudos epidemiológicos e clínicos evidenciaram que os fatores de risco paternos anteriores à gestação afetam a saúde futura dos filhos, tais como o peso ao nascer do pai, a nutrição, o índice de massa corpórea, a presença de obesidade, hiperglicemia, diabetes mellitus, o tabagismo, a idade, além da exposição a químicos ambientais. No que diz respeito à nutrição, estudos mostraram que uma dieta paterna rica em açúcar e gorduras corrobora para o desenvolvimento embrionário inadequado, com alteração no metabolismo lipídico e maior adiposidade. No que tange ao tabaco, o mesmo pode danificar o DNA ou, ainda, resultar em mutações da linha germinativa

masculina. O genitor diabético pode proporcionar uma programação de mudanças intergeracionais e transgeracionais nos testículos, impactando prejudicialmente a reprodução, devido a marcas epigenéticas germinativas e danos nos espermatozoides da prole (CAPOBIANCO, 2023).

À luz dessas evidências, consolidou-se o Paradigma das Origens Paternas da Saúde e da Doença (POHaD), reforçando a relevância da saúde paterna antes da concepção. Portanto, seguindo o POHaD, a saúde do pai também impacta no desenvolvimento saudável da prole e, por isso, é crucial que sejam tomadas algumas medidas ou intervenções no estilo de vida, como dietas balanceadas e a prática de exercício físico antes da concepção (CAPOBIANCO, 2023).

Dentro desse paradigma, a atividade física e a nutrição paterna assumem papel central como moduladores epigenéticos capazes de influenciar a qualidade do esperma e a saúde futura da prole. A prática de atividade física atua modulando mudanças no epigenoma individual, modificando a metilação do DNA e ncRNA no esperma, principalmente nos microRNAs, impactando fortemente a saúde do esperma e do fluido seminal. No entanto, alguns estudos afirmaram que a perda de peso paterna, próxima à concepção, pode afetar a qualidade dos gametas, uma vez que irá influenciar no metabolismo do progenitor. Nesse viés, a melhor alternativa seria focar em melhorar a nutrição paterna, tornando-a rica em nutrientes, ao invés de se preocupar diretamente com a perda de peso. Ademais, a dieta nutritiva e saudável, rica em antioxidantes, corrobora para melhora da fertilidade, bem como auxilia na prevenção de obesidade (CAPOBIANCO, 2023).

8

## CONCLUSÃO

Pela análise, torna-se evidente que tanto o ambiente materno quanto o paterno exercem influência determinante na programação metabólica fetal e no desenvolvimento saudável da prole. Fatores como alimentação desequilibrada, estresse, exposição a agentes ambientais nocivos e hábitos de vida inadequados repercutem diretamente sobre mecanismos epigenéticos, capazes de modificar a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, impactando o desenvolvimento neurológico, imunológico e metabólico do indivíduo desde a vida intrauterina até a vida adulta.

Observa-se, portanto, que intervenções no período pré concepcional e gestacional, como a adoção de uma dieta balanceada, prática regular de atividade física, controle de comorbidades e redução da exposição a agentes inflamatórios ou tóxicos, são estratégias fundamentais para

promover um ambiente propício ao desenvolvimento fetal saudável. Ademais, o reconhecimento do papel paterno, através do Paradigma das Origens Paternas da Saúde e da Doença (POHaD), amplia a compreensão de que os cuidados voltados à saúde reprodutiva não devem ser restritos à mulher, mas também incluir o homem, visto que alterações no epigenoma espermático e no fluido seminal podem repercutir de forma significativa na saúde da prole. Dessa forma, os conhecimentos atuais reforçam a necessidade de estratégias integradas e multidisciplinares voltadas à promoção da saúde antes e durante a gestação, como ferramenta essencial para reduzir a incidência de doenças crônicas nas futuras gerações.

## REFERÊNCIAS

CAPOBIANCO E, Pirrone I. Paternal programming of fetoplacental and offspring metabolic disorders. *Placenta*. 2023 Sep 26;141:71-77. doi: 10.1016/j.placenta.2023.06.009. Epub 2023 Jun 18. PMID: 37355440.

COLINA DJ, Colina TG. A dieta materna durante a gravidez e as mudanças adaptativas no pâncreas materno e fetal têm implicações para a saúde metabólica futura. *Endocrinol Frontal* (Lausanne). 23 de setembro de 2024;15:1456629. DOI: 10.3389/fendo.2024.1456629. PMID: 39377073; PMCID: PMC11456468.

FAA G, Fanos V, Manchia M, Van Eyken P, Suri JS, Saba L. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the hypothesis. *J Public Health Res*. 2024 Mar 1;13(1):22799036241226817. doi: 10.1177/22799036241226817. PMID: 38434579; PMCID: PMC10908242.

HARMANCIOĞLU B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*. 2023 May 11;14:1158089. doi: 10.3389/fgene.2023.1158089. PMID: 37252665; PMCID: PMC10211392.

MAGUOLO A, Gabbianelli R, Maffeis C. Micronutrients in early life and offspring metabolic health programming: a promising target for preventing non communicable diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2023 Dec;77(12):1105-1112. doi: 10.1038/s41430-023-01333-4. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37604969.

NASH MJ, Dobrinskikh E, Soderborg TK, Janssen RC, Takahashi DL, Dean TA, Varlamov O, Hennebold JD, Gannon M, Aagaard KM, McCurdy CE, Kievit P, Bergman BC, Jones KL, Pietras EM, Wesolowski SR, Friedman JE. Maternal diet alters long-term innate immune cell memory in fetal and juvenile hematopoietic stem and progenitor cells in nonhuman primate offspring. *Cell Rep*. 2023 Apr 25;42(4):1112393. doi: 10.1016/j.celrep.2023.1112393. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37058409; PMCID: PMC10570400.

NIEBRZYDOWSKA-Tatus M, Pełech A, Rekowska AK, Satora M, Masiarz A, Kabała Z, Kimber-Trojnar Ź, Trojnar M. Insights e recomendações recentes para prevenir o ganho excessivo de peso gestacional. *J Clin Med*. 2024 de março de 2; 13(5):1461. DOI: 10.3390/jcm13051461. PMID: 38592297; PMCID: PMC10932422.

PEREIRA A, Keating E. Maternal folate and metabolic programming of the offspring: A systematic review of the literature. *Reprod Toxicol*. 2023 Sep;120:108439. doi: 10.1016/j.reprotox.2023.108439. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37442213.

PUCHE-JUAREZ M, Toledoano JM, Ochoa JJ, Diaz-Castro J, Moreno-Fernandez J. Influence of Adipose Tissue on Early Metabolic Programming: Conditioning Factors and Early Screening. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 22;13(9):1510. doi: 10.3390/diagnostics13091510. PMID: 37174902; PMCID: PMC10177621.