

Artigo científico

Uma revisão da literatura sobre obesidade e biomarcadores

A review of the literature on obesity and biomarkers

Una revisión de la literatura sobre obesidad y biomarcadores

Jéssica Maria Gouveia Dias¹, Brendow Miranda Perdigão², Pedro Machado Batista³ e Djalma Mariano Vilela⁴

¹Graduado em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil. ORCID: 0009-0006-9528-4553. E-mail: jessicamgdias@gmail.com;

²Graduado em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0009-0006-7087-9980. E-mail: mirandabrendow@gmail.com;

³Graduado em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0001-8924-8456. E-mail: machadopedrob@gmail.com;

⁴Graduado em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0009-0004-3390-6156. E-mail: marianovilela@yahoo.com.br.

Resumo- Introdução: Nas últimas décadas, a obesidade tornou-se um problema crescente de saúde pública em todo o mundo, e sua prevalência tem aumentado globalmente durante o último meio século, inclusive está associada a fatores de risco para doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 (DM2) e comprometimento cognitivo. Assim, existe a necessidade da identificação de marcadores precoces que permitam estimar o risco de surgimento deste fenótipo de obesidade e, sempre que possível, métodos de prevenção do seu desenvolvimento. **Objetivos:** discutir sobre os biomarcadores biológicos da obesidade, destacando-se para os microRNAs, biomarcadores inflamatórios, adipocitocinas, estresse oxidativo, microbiotas intestinais, nível de nutrientes e perfis de células sanguíneas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem descritiva qualitativa. A busca de material ocorreu no mês de setembro de 2023, a partir em base de dados da SciELO e PubMed. Para a busca serão utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos através do conectivo “AND”, utilizando os seguintes descritores: “Biomarkers”; “Obesity”. **Resultados:** A expressão do sobrepeso e da obesidade resulta de uma interação entre a predisposição genética de um indivíduo para o ganho de peso e as influências ambientais. A descoberta de genes no campo da regulação do peso e da obesidade identificou vários defeitos monogênicos importantes que resultam em hiperfagia acompanhada de obesidade grave e de início precoce. Os biomarcadores representam o risco para o desenvolvimento de doenças posteriores incluindo a obesidade, esses biomarcadores podem ser usados para medição de rotina de respostas terapêuticas ou preventivas. Eles podem ser encontrados em fluidos corporais, como sangue ou urina, e podem ser pequenos moléculas biológicas, também chamadas de metabólitos. Portanto, avançar na investigação dessas moléculas pode ser realmente interessante a fim de decodificar o principal problema de saúde da obesidade.

Palavras chave: Biomarcadores; Doenças metabólicas; Obesidade.

Abstract- Introduction: In recent decades, obesity has become a growing public health problem worldwide, and its prevalence has increased globally during the last half century, and is associated with risk factors for chronic diseases, including cardiovascular diseases, diabetes type 2 (DM2) and cognitive impairment. Therefore, there is a need to identify early markers that allow estimating the risk of this obesity phenotype emerging and, whenever possible, methods of preventing its development. **Objectives:** discuss the biological biomarkers of obesity, highlighting microRNAs, inflammatory biomarkers, adipocytokines, oxidative stress, intestinal microbiota, nutrient levels and blood cell profiles. **Methodology:** This is a bibliographic review, with a qualitative descriptive approach. The search for material took place in September 2023, based on the SciELO and PubMed databases. The following terms (keywords and delimiters) and combinations thereof through the connective “AND” will be used for the search, using the following descriptors: “Biomarkers”; “Obesity”. **Results:** The expression of overweight and obesity results from an interaction between an individual's genetic predisposition to weight gain and environmental influences. Gene discovery in the field of weight regulation and obesity has identified several important monogenic defects that result in hyperphagia accompanied by severe, early-onset obesity. Biomarkers represent the risk for the development of later diseases including obesity, these biomarkers can be used for routine measurement of therapeutic or preventive responses. They can be found in bodily fluids, such as blood or urine, and can be small biological molecules, also called metabolites. Therefore, advancing the investigation of these molecules could be really interesting in order to decode the main health problem of obesity.

Key words: Biomarkers; Metabolic diseases; Obesity.

Resumen- Introducción: En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en un creciente problema de salud pública a nivel mundial, y su prevalencia ha aumentado a nivel global durante el último medio siglo, y se asocia con factores de riesgo. Acepto para publicação em: 27 de agosto de 2023 e publicado em 30 de setembro de 2023.



de enfermedades crónicas, entre ellas enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 (DM2) y cognitivas. discapacidad. Por tanto, existe la necesidad de identificar marcadores tempranos que permitan estimar el riesgo de aparición de este fenotipo de obesidad y, siempre que sea posible, métodos para prevenir su desarrollo. Objetivos: discutir los biomarcadores biológicos de la obesidad, destacando microARN, biomarcadores inflamatorios, adipocitocinas, estrés oxidativo, microbiota intestinal, niveles de nutrientes y perfiles de células sanguíneas. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica, con un enfoque descriptivo cualitativo. La búsqueda de material se realizó en septiembre de 2023, con base en las bases de datos SciELO y PubMed. Para la búsqueda se utilizarán los siguientes términos (palabras clave y delimitadores) y sus combinaciones mediante el conectivo “AND”, utilizando los siguientes descriptores: “Biomarcadores”; “Obesidad”. Resultados: La expresión de sobrepeso y obesidad resulta de una interacción entre la predisposición genética de un individuo al aumento de peso y las influencias ambientales. El descubrimiento de genes en el campo de la regulación del peso y la obesidad ha identificado varios defectos monogénicos importantes que resultan en hiperfagia acompañada de obesidad grave y de aparición temprana. Los biomarcadores representan el riesgo de desarrollo de enfermedades posteriores, incluida la obesidad; estos biomarcadores se pueden utilizar para la medición rutinaria de respuestas terapéuticas o preventivas. Se pueden encontrar en fluidos corporales, como la sangre o la orina, y pueden ser pequeñas moléculas biológicas, también llamadas metabolitos. Por tanto, avanzar en la investigación de estas moléculas podría ser realmente interesante para decodificar el principal problema de salud que es la obesidad.

Palabras clave: Biomarcadores; Enfermedades metabólicas; Obesidad.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade tornou-se um problema crescente de saúde pública em todo o mundo, e sua prevalência tem aumentado globalmente durante o último meio século (HANSON; WEICKERT; BARBER, 2020). A prevalência da obesidade duplicou desde 1980 em mais de 70 países. Além disso, mulheres de todas as idades apresentavam maior prevalência de obesidade do que homens (REITSMA, 2017).

A obesidade causa muitas doenças crônicas do século XXI em todo o mundo e impõe enormes encargos socioeconômicos (HANSON; WEICKERT; BARBER, 2020). Podendo causar uma grande variedade de outras doenças (CABRERA-FUENTES et al, 2016), inclusive está associada a fatores de risco para doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares (DCV) (PICHÉ et al., 2018), diabetes tipo 2 (DM2) e comprometimento cognitivo (LI et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como um “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde”, esclarecendo ainda que “a causa fundamental da obesidade e do sobrepeso é um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas” (WHO, 1998). Sendo classificada, principalmente, pelo índice de massa corporal (IMC, kg/m²), que é um critério muito limitado (ROMERO-CORRAL et al., 2008).

A obesidade é complicada por outras doenças, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esteatose hepática,

doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, dislipidemia, hipertensão, problemas de vesícula biliar, osteoartrite, apnéia do sono e outros problemas respiratórios e certos tipos de câncer (endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon), todos os quais podem levar a um risco aumentado de mortalidade (PURNAMASARI et al., 2011). Casos relacionados a doenças da hipófise, tireoide e glândulas supra-renais são considerados patologia independente, mas podem indicar obesidade (ÁLVAREZ-CASTRO et al., 2011).

Assim, existe a necessidade da identificação de marcadores precoces que permitam estimar o risco de surgimento deste fenótipo de obesidade e, sempre que possível, métodos de prevenção do seu desenvolvimento. Portanto, esta pesquisa tem como objetivo discutir sobre os biomarcadores biológicos da obesidade, destacando-se para os microRNAs, biomarcadores inflamatórios, adipocitocinas, estresse oxidativo, microbiotas intestinais, nível de nutrientes e perfis de células sanguíneas.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem descritiva qualitativa. Para a realização deste estudo foi utilizado o referencial metodológico da pesquisa bibliográfica, na qual, consiste em um levantamento de todos os jornais, artigos, livros e diversos outros materiais que podem ser utilizadas como fontes de consultas para a elaboração de trabalhos científicos (BOCCATO, 2006).

A busca de material ocorreu no mês de setembro de 2023, a partir em base de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Para a busca serão utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos através do conectivo “AND”, utilizando os seguintes descritores: “Biomarkers”; “Obesity”.

Na obtenção dos resultados foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos e revisões científicas publicados sem margem temporal estabelecida; artigos em inglês e português; artigos relevantes para o tema. Os critérios de exclusão estão inclusos artigos incompletos e/ou repetidos nas bases de dados analisadas e aqueles que não estiverem de acordo com a proposta. Cada artigo foi analisado para elegibilidade após a verificação do título e resumo.

RESULTADOS

A expressão do sobrepeso e da obesidade resulta de uma interação entre a predisposição genética de um indivíduo para o ganho de peso e as influências ambientais. A descoberta de genes no campo da regulação do peso e da obesidade identificou vários defeitos monogênicos importantes que resultam em hiperfagia acompanhada de obesidade grave e de início precoce (FAROOQI; O’RAHILLY, 2006), bem como muitos outros genes menores com impacto mais variável no peso e na distribuição de gordura, incluindo idade, início e gravidade. Vários destes principais genes da obesidade têm agora um medicamento específico aprovado para tratar indivíduos afetados (PURNELL, 2023).

No entanto, os genes principais e secundários atualmente conhecidos explicam apenas uma pequena porção das variações de peso corporal na população (FAROOQI; O’RAHILLY, 2006). Os biomarcadores são indicadores biológicos de certas doenças do nosso corpo. Entre eles, os destaca-se microRNAs, biomarcadores inflamatórios, adipocitocinas, estresse oxidativo, microbiotas intestinais, nível de nutrientes e perfis de células sanguíneas.

Um estudo realizado entre crianças identificou quatro miRNAs superexpressos em pacientes com obesidade (miR-222, miR-142-3, miR-140-5p e miR-143) e dois miRNAs (miR-122 e miR-34a) superexpressos em crianças com obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e/ou resistência à insulina. Os miRNAs circulantes são biomarcadores diagnósticos promissores da obesidade e de outros distúrbios, como doenças cardiovasculares (OSES et al., 2019).

A detecção precoce de alterações nos níveis circulantes de miRNA representa uma estratégia promissora para caracterizar a obesidade e ajustar a dieta. Além disso, a presença de biomarcadores na fase inicial está geralmente associada a doenças ou síndromes metabólicas. Como resultado, a identificação desses miRNA é uma boa estratégia para a abordagem diagnóstica e também para prevenir as ocorrências (SEAY; MULHOLLAND; DEDHIA, 2020).

Os biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral) foram identificados, pelos pesquisadores, na população obesa (ALEKSANDROVA; MOZAFFARIAN; PISCHON, 2018). As adipocitocinas podem desempenhar um papel na ligação observada entre a obesidade e as morbidades associadas. Possui alto potencial preditivo para identificação de condições cardiovasculares adversas.

Da mesma forma, o Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1) foi encontrado como um fator de risco independente para distúrbios metabólicos relacionados à obesidade, embora precise de mais investigação sobre os mecanismos de ação (MUSAAD; HAYNES, 2007). Outras revisões também sugerem que adiponectina, omentina, apelina, leptina, resistina e proteína 4 de ligação a ácidos graxos eram biomarcadores promissores para obesidade (ALEKSANDROVA; MOZAFFARIAN; PISCHON, 2018).

Estudos demonstraram que o acúmulo de gordura causa fundamental da síndrome metabólica e sendo associada com a obesidade, resultando em aumento do estresse oxidativo (FURUKAWA et al., 2004). O estresse oxidativo regula componentes biológicos e tem sido

proposto como mediador da relação entre obesidade. Em 1985, o “estresse oxidativo” foi introduzido como um conceito na biologia redox e na medicina (SIES, 2015); o conceito de estresse oxidativo biológico foi definido como “um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, levando a uma interrupção da sinalização e controle redox e danos moleculares” (SIES, 2020).

As reações redox contribuem para a regulação, onde fatores regulatórios endógenos e exógenos, como o número de componentes bioquímicos (oxigênio, nitrogênio e enxofre), podem contribuir para o estresse oxidativo. Além disso, essas espécies reativas, chamadas de substâncias reativas, principalmente espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de nitrogênio e espécies reativas de enxofre, estimulam os processos metabólicos das células (BOURGONJE et al., 2020). As espécies reativas participam de diversas vias de sinalização oxidativa, como NF- κ B, JAK-STAT, Nrf-2 e HIF-1; eles também estão envolvidos no desenvolvimento de diversas doenças, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e diabetes (SIES; JONES, 2020). A produção de espécies reativas de nitrogênio contribui para o processo de resposta inflamatória, que leva ao aumento do tamanho dos adipócitos, promove a adipogênese e a lipogênese e a diferenciação dos adipócitos (PÉREZ-TORRES et al., 2021).

Enquanto a microbiota intestinal, destacando-se a *Helicobacter pylori* é um indicador do desenvolvimento de obesidade. Além da associação bem conhecida com gastrite crônica, úlcera gástrica e câncer gástrico, atenção crescente tem sido dada aos efeitos extra-gastrointestinais da infecção por *H. pylori*, pois estudos demonstraram prejudicar a sinalização da insulina nos hepatócitos e aumentar a expressão de uma variedade de fatores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento de resistência à insulina que tem sido relacionado à síndrome metabólica (GRUNDY et al., ALBERTI et al., 2009).

O grupo de obesidade mórbida apresentou contagens de plaquetas, valores de plaquetcrit (PCT) e valores de razão plaquetas-linfócitos (PLR) significativamente mais elevados. Os valores de contagem de glóbulos brancos e largura de distribuição de glóbulos

vermelhos (RDW) foram maiores e estatisticamente significativos na população obesa (ERDAL; İNANIR, 2019).

Sabe-se também que a alta disponibilidade de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), ácidos graxos não esterificados, ácidos orgânicos, acilcarnitinas, concentrações séricas deficientes de 25 (OH) vitamina D e fosfolípidios foram identificados como potenciais biomarcadores para obesidade (CEMBRANEL et al., 2019; RAUSCHERT et al., 2014).

Vários fatores contribuem para a obesidade, mas combatê-los provavelmente exigirá iniciativas que vão muito além das discussões que ocorrem no consultório entre o paciente e o profissional de saúde, uma vez que envolvem grandes mudanças sociais em relação à qualidade e disponibilidade dos alimentos, trabalho- atividades relacionadas e de lazer, e determinantes sociais e de saúde, incluindo disparidades de status socioeconômico, raça e gênero.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade tornou-se um problema global para a saúde pública, considerando que o consumo da “dieta ocidental” está se espalhando em todo o mundo, provável será um obstáculo ao longo do próximos anos, especialmente se não forem descobertas estratégias preventivas, baseadas numa base de conhecimento dos mecanismos subjacentes, como os biomarcadores.

Os biomarcadores representam o risco para o desenvolvimento de doenças posteriores incluindo a obesidade, esses biomarcadores podem ser usados para medição de rotina de respostas terapêuticas ou preventivas. Eles podem ser encontrados em fluidos corporais, como sangue ou urina, e podem ser pequenas moléculas biológicas, também chamadas de metabólitos. Portanto, avançar na investigação dessas moléculas pode ser realmente interessante a fim de decodificar o principal problema de saúde da obesidade.

Por fim, a obesidade merece séria consideração e atenção por parte das políticas públicas, dos prestadores de

cuidados de saúde e dos pesquisadores, além das mudanças individuais no estilo de vida. A prevenção da obesidade deve ser multifacetada e envolver ativamente as partes interessadas a diferentes níveis.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

ALEKSANDROVA, K.; MOZAFFARIAN, D.; PISCHON, T. Addressing the perfect storm: biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. **Clinical chemistry**, v. 64, n. 1, p. 142-153, 2018.

ÁLVAREZ-CASTRO, P. et al. Endocrine function in obesity. **Endocrinología y Nutrición (English Edition)**, v. 58, n. 8, p. 422-432, 2011.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa bibliográfica na área odontológica e o artigo científico como forma de comunicação. **Rev. Odontol. Univ. Cidade São Paulo, São Paulo**, v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006.

BOURGONJE, A. R. et al. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. **Trends in molecular medicine**, v. 26, n. 11, p. 1034-1046, 2020.

CABRERA-FUENTES, H. A. et al. From basic mechanisms to clinical applications in heart protection, new players in cardiovascular diseases and cardiac theranostics: meeting report from the third international symposium on "New frontiers in cardiovascular research". **Basic research in cardiology**, v. 111, p. 1-13, 2016.

CEMBRANEL, F. et al. Obesity and 25 (OH) D serum concentration are more important than vitamin D intake for changes in nutritional status indicators: a population-based longitudinal study in a state capital city in southern Brazil. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2366, 2019.

ERDAL, E.; İNANIR, M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, p. 1182-1187, 2019.

FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. Genetics of obesity in humans. **Endocrine reviews**, v. 27, n. 7, p. 710-718, 2006.

FURUKAWA, S. et al. Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. and Shimomura, I. 2004. Increased oxidative

stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752, 2004.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

HANSON, P.; WEICKERT, M. O.; BARBER, T. M. Obesity: novel and unusual predisposing factors. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 11, p. 2042018820922018, 2020.

LI, Y. et al. Interactive relations of type 2 diabetes and abdominal obesity to cognitive impairment: a cross-sectional study in rural area of Xi'an in China. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 1, p. 48-55, 2018.

MUSAAD, S.; HAYNES, E. N. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. **Epidemiologic reviews**, v. 29, n. 1, p. 98-114, 2007.

OSSES, M. et al. Circulating miRNAs as biomarkers of obesity and obesity-associated comorbidities in children and adolescents: a systematic review. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2890, 2019.

PÉREZ-TORRES, I. et al. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 4, p. 1786, 2021.

PICHÉ, M.-E. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 61, n. 2, p. 103-113, 2018.

PURNAMASARI, D. et al. Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: Clinical practice guidelines of the obesity clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, v. 26, n. 2, p. 117-117, 2011.

PURNELL, J. Q. Definitions, classification, and epidemiology of obesity. **Endotext [Internet]**, 2023.

RAUSCHERT, Sebastian et al. Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. 3-4, p. 314-324, 2014.

REITSMA, A. A. Forouzanfar MH. Sur P Estep K Lee A Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **N Engl J Med**, v. 377, p. 13-27, 2017.

ROMERO-CORRAL, A. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **International journal of obesity**, v. 32, n. 6, p. 959-966, 2008.

SEAY, E. G.; MULHOLLAND, G.; DEDHIA, R. C. Upper

airway surgery to rescue the “untitratable” patient with OSA and obesity. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 16, n. 1, p. 149-151, 2020.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox biology**, v. 4, p. 180-183, 2015.

SIES, H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 852, 2020a.

SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 21, n. 7, p. 363-383, 2020.

WHO. World Health Organization. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity** Geneva: WHO; 1998.