RGe ISSN: 2177-3246

O USO DE BIOMARCADORES DE ROTINA PARA AVALIAÇÃO IMUNO METABÓLICA EM CRIANÇAS COM SOBREPESO E OBESIDADE

THE USE OF ROUTINE BIOMARKERS FOR IMMUNOMETABOLIC ASSESSMENT IN OVERWEIGHT AND OBESE CHILDREN

EL USO DE BIOMARCADORES DE RUTINA PARA LA EVALUACIÓN INMUNOMETABÓLICA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD

10.56238/revgeov17n6-113

Günther de Menezes Sott
Mestre em Atenção Integral à Saúde - Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: gunthersott@hotmail.com
Lattes: lattes.cnpq.br/3312017027408316
ORCID: orcid.org/0000-0002-5185-0019

Daniele Fernanda Wille
Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: daniele.wille@sou.unijui.edu.br
Lattes: lattes.cnpq.br/3996705451098628
ORCID: orcid.org/0009-0002-9167-1258

Fernanda D'Avila da Silva
Professora do Curso de Biomedicina
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: fernanda.davila@unijui.edu.br
Lattes: lattes.cnpq.br/6188663568936854
ORCID: orcid.org/0000-0003-1564-2412

Caroline Brandão Quines
Professora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: caroline.quines@unijui.edu.br
Lattes: lattes.cnpq.br/7387078165930666
ORCID: orcid.org/0000-0002-3818-1690

RGe
ISSN: 2177-3246

Mirna Stela Ludwig
Professora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: ludwig@unijui.edu.br
Lattes: lattes.cnpq.br/2511633395598835
ORCID: orcid.org/0000-0003-0300-1511

Matias Nunes Frizzo
Professor do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)
E-mail: matias.frizzo@unijui.edu.br
Lattes: lattes.cnpq.br/7486006018113492
ORCID: orcid.org/0000-0001-5578-4656

RESUMO
Em 41 anos, o número de pessoas com sobrepeso e/ou obesidade triplicou no mundo, transformando essa epidemia de obesidade nas maiores ameaças de saúde pública mundial devido ao seu potencial de desencadear diversas doenças crônicas associadas a ela, como cardiopatias, alterações hepáticas e diabetes mellitus do tipo 2. Em 2025, a estimativa da OMS é de que cerca de 2,3 bilhões de pessoas ao redor do mundo viverão acima do peso, sendo que destas, 70 milhões serão crianças. Sabendo que crianças obesas tem 5 vezes mais chances de serem adultos obesos, é fundamental que se realize um acompanhamento da saúde metabólica dessas crianças a fim de identificar precocemente doenças crônicas na sua vida adulta. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é descrever a aplicabilidade de biomarcadores bioquímicos e hematológicos acessíveis para a identificação de alterações metabólicas e inflamatórias relacionadas ao excesso de peso em crianças. Para isso, foi realizada uma busca na base de dados PUBMED com os termos associados “Obesidade”, “Obesidade infantil”, “Resistência à insulina”, “Cardiopatia” e “Biomarcadores”. Ao todo, 60 artigos foram escolhidos para a leitura e sinalizaram que o uso de biomarcadores laboratoriais rotineiros, como perfis hematológico, hepático, glicídico e lipídico se mostram eficientes na avaliação do impacto metabólico e inflamatório do excesso de peso, seja através da sua análise direta ou através das suas relações. A partir da análise destes biomarcadores, é possível triar pacientes que apresentem risco aumentado para o desenvolvimento futuro de doenças crônicas decorrentes da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade Infantil. Resistência à Insulina. Diabetes Mellitus. Biomarcadores.

ABSTRACT
In 41 years, the number of overweight and/or obese people in the world has tripled, this obesity epidemic has evolved into the biggest public health threats worldwide due to its potential to develop several chronic diseases associated with it, such as heart disease, liver disease and type 2 diabetes. In 2025, the WHO estimate is that about 2.3 billion people around the world will be overweight, of which 70 million will be children. Knowing that obese children are 5 times more likely to be obese adults, it is essential to monitor the metabolic health of these children in order to identify early changes that will affect chronic diseases in their adult life. Therefore, the aim of this article is to describe the applicability of low-cost biochemical and hematological biomarkers in the early identification of metabolic changes and inflammation in overweight children. For this, a search was performed in the PUBMED database with the associated terms "Obesity", "Childhood obesity", "Insulin resistance", "Heart disease" and

"Biomarkers". In all, 60 articles were chosen for reading and indicated that the use of routine laboratory biomarkers, such as hematological, hepatic, glucose and lipid profiles, are efficient in assessing the metabolic and inflammatory impact of excess weight, either through their direct analysis or through their relationships. Based on the analysis of these biomarkers, it is possible to screen patients who are at increased risk for the future development of chronic diseases resulting from obesity.

Keywords: Childhood Obesity. Insulin Resistance. Diabetes Mellitus. Biomarkers.

RESUMEN
En 41 años, el número de personas con sobrepeso y/u obesidad en el mundo se ha triplicado, transformando esta epidemia de obesidad en la mayor amenaza mundial para la salud pública debido a su potencial para desencadenar varias enfermedades crónicas asociadas a ella, como enfermedades cardíacas, hepáticas y diabetes mellitus tipo 2. En 2025, la OMS estima que alrededor de 2.300 millones de personas en todo el mundo tendrán sobrepeso, de las cuales 70 millones serán niños. Sabiendo que los niños obesos tienen 5 veces más probabilidades de ser adultos obesos, es esencial monitorear la salud metabólica de estos niños para identificar enfermedades crónicas en las primeras etapas de su vida adulta. Por tanto, el objetivo del presente estudio es describir la aplicabilidad de biomarcadores bioquímicos y hematológicos accesibles para identificar cambios metabólicos e inflamatorios relacionados con el exceso de peso en niños. Para ello se realizó una búsqueda en la base de datos PUBMED con los términos asociados “Obesidad”, “Obesidad infantil”, “Resistencia a la insulina”, “Cardiopatía” y “Biomarcadores”. En total, se eligieron 60 artículos para lectura e indicaron que el uso de biomarcadores de laboratorio de rutina, como los perfiles hematológicos, hepáticos, de glucosa y de lípidos, son eficientes para evaluar el impacto metabólico e inflamatorio del exceso de peso, ya sea a través de su análisis directo o de sus relaciones. Al analizar estos biomarcadores, es posible detectar a pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar en el futuro enfermedades crónicas derivadas de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad Infantil. Resistencia a la Insulina. Diabetes Mellitus. Biomarcadores.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento econômico associado à mudança de estilo de vida e hábitos alimentares trouxe um novo problema de saúde mundial: a obesidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que em 2016, 1.9 bilhões de pessoas adultas viviam com sobrepeso no mundo, sendo que destas, 650 milhões eram obesas, representando cerca de 13% da população adulta global, número três vezes maior do que os encontrados em 1975. Em 2025, a estimativa da OMS é de que cerca de 2,3 bilhões de pessoas ao redor do mundo viverão acima do peso, sendo 700 milhões de pessoas portadoras de obesidade [(1)].

A OMS ressalta, ainda, que havia 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos com sobrepeso ou obesidade em 2016, demonstrando um aumento considerável na prevalência dessas condições, quando comparadas à 1975, elevando de 4% para 18%. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [(2)], a estimativa da prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes brasileiros de 15 a 17 anos foi de respectivamente 19,4% e 6,7%, dessa forma estima-se que cerca de 1,8 milhão de jovens brasileiros vivam com excesso de peso, e outros 621 mil com obesidade.

A obesidade é uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que não afeta somente a aparência, sendo considerado uma doença. Essa mensuração da compleição corporal pode ser estimada através do cálculo de índice de massa corporal (IMC), no qual se divide o peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. Indivíduos com resultados > 25 kg/m^2 são considerados com excesso de peso, sendo que dentre esses os com até 29,9 kg/m^2 são classificados em sobrepeso, e acima de 30 kg/m^2 como obesos [(3,4)].

Porém, o uso dos valores de referência tradicionais do IMC como forma de diagnóstico de obesidade infantil não está bem estabelecido e padronizado devido a constante mudança de compleição física que ocorre nessa faixa etária. Neste sentido, foram desenvolvidas tabelas de acompanhamento para crescimento infantil, nas quais descreve-se intervalos percentuais médios de peso, comprimento/altura e IMC em relação a sexo e idade. Dessa forma, são classificados como, em sobrepeso, as crianças com IMC de percentil maior ou igual à 85% da média, e obesos aqueles que tiverem percentil de 97% ou mais (3). Além disso, o estudo de Simmonds et al. [(5)] demonstra uma forte associação entre obesidade infantil e obesidade adulta, uma vez que as crianças obesas têm cinco vezes mais chance de serem adultos obesos, quando comparados a crianças eutróficas.

O aumento da massa corporal está associado ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, sendo a obesidade o principal fator de risco para a instalação da diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). O acúmulo de gordura visceral, além do maior número de ácidos graxos livres circulantes, interfere na via de sinalização insulínica, dificultando a captação de glicose pelos órgãos e tecidos, levando à resistência à insulina. A hipertrofia tecidual nos adipócitos, a partir do ganho de

peso, faz com que ocorra uma migração de macrófagos ao tecido, os quais secretam citocinas pró-inflamatórias que aumentam o estado inflamatório local e sistêmico. As citocinas pró-inflamatórias prejudicam a sinalização insulínica através de mecanismos semelhantes ao dos metabólitos dos lipídeos, reforçando os efeitos da resistência à insulina [6]. Neste quadro clínico há uma maior necessidade de secreção de insulina para realizar suas funções fisiológicas, sendo esta característica o primeiro indicativo de risco para o surgimento da diabetes [7].

Além disso, há o aumento no risco cardiovascular, que pode ser explicado por alterações metabólicas proveniente da obesidade em fatores como, além da resistência à insulina, inflamação sistêmica de baixo grau, pressão arterial, dislipidemia, disfunção endotelial, entre outros. Desta forma a obesidade eleva o risco para eventos cardiovasculares como infarto agudo, arritmia cardíaca, morte súbita e insuficiência cardíaca [8].

A associação comprovada entre a obesidade e doenças coronarianas levou a criação do termo "Síndrome Metabólica" (SM), que caracteriza os indivíduos propensos a desenvolver eventos cardiovasculares devido aos mecanismos fisiopatológicos comuns entre os componentes da síndrome, possivelmente provocadas pela obesidade central. Dentre os fatores caracterizantes da SM estão a obesidade visceral, dislipidemia aterogênica, hipertensão, resistência à insulina, tendo também outras comorbidades associadas, como a doença hepática não alcoólica (DHNA). Apesar desses fatores resultarem em problemas de saúde na vida adulta, as crianças já podem apresentar alterações metabólicas preditivas desses desfechos futuros, que podem ser avaliadas com a determinação de perfis lipídicos e hepáticos [9].

Portanto, o acompanhamento de biomarcadores clínico-morfológicos e laboratoriais se tornam importantes para o acompanhamento da saúde metabólica dos indivíduos obesos. A avaliação dos níveis glicídicos, através de alguns biomarcadores como glicemia de jejum e de Hemoglobina Glicosilada A1c (HbA1c) é recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes[9] como forma de rastreamento para todos os indivíduos que estiverem em sobrepeso/obesidade, independentemente da idade. Essa avaliação busca encontrar sinais de disglicemias e oportunizar um diagnóstico e tratamento precoce para evitar o risco de desenvolvimento de complicações futuras.

Além do quadro disglicêmicos/hiperglicêmico desencadeado pela obesidade/resistência à insulina, algumas adipocinas também ajudam na manutenção de um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, o qual promove um recrutamento acelerado de neutrófilos e macrófagos, além de uma ativação e aumento da contagem de plaquetas, sugerindo que os valores obtidos no hemograma, bem como suas relações matemáticas podem ser úteis como preditores da presença e severidade de alterações metabólicas [10].

Sendo assim, objetivo deste estudo é descrever a aplicabilidade de biomarcadores bioquímicos e hematológicos acessíveis para a identificação de alterações metabólicas e inflamatórias relacionadas ao excesso de peso em crianças.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica narrativa no qual foi realizada uma busca de artigos na base de dados PUBMED, utilizando os descritores e suas combinações: "*Obesity"; "Childhood Obesity"; Insulin Resistance"; Cardiac Diseases";" Biomarkers*".

A pesquisa e seleção dos artigos foi realizada no período de outubro 2021 a maio de 2023. Além disso, foram selecionados preferencialmente, mas não obrigatoriamente, artigos dos últimos cinco anos. Os artigos foram selecionados através da leitura do título e resumo, com uma consulta adicional realizada na lista de referência dos artigos já selecionados. No total, 60 artigos foram escolhidos para leitura completa, e continham os temas de interesse procurados, como obesidade adulta e infantil, bem como suas causas e consequências para a saúde, comorbidades relacionadas e biomarcadores úteis para o monitoramento da saúde metabólica de pacientes com sobrepeso ou obesidade.

2.1 SOBREPESO E OBESIDADE NA INFÂNCIA

Em uma das definições mais recentes da obesidade, Greydanus [3] afirma que ela é, "uma condição caracterizada por acúmulo e armazenamento excessivo de gordura no corpo. Obesidade não afeta somente a aparência, pois é um processo de doença por si só". Nos Estados Unidos, até a metade do século 20, o foco da saúde pública, no ponto de vista nutricional, estava no combate à fome e à miséria. Essa condição mudou a partir dos anos de 1950, quando se reconheceu que a obesidade era a responsável pelo crescimento da prevalência de doenças crônicas e se tornará uma grande ameaça à saúde pública mundial. Isso fez com que pesquisadores desenvolvessem trabalhos visando entender os fatores que contribuem para o surgimento da obesidade. Estudos genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais demonstraram que a obesidade é uma condição reversível originada, acima de tudo, mas não exclusivamente, por más escolhas alimentares e/ou de estilo de vida, e a elevou à condição de uma doença crônica complexa multifatorial [11]. O ganho de peso pode ser associado a várias causas, porém o ambiente obesogênico da sociedade, em conjunto com o sedentarismo e o consumo de alimentos palatáveis ricos em calorias têm um papel crucial nesse processo. A comida se tornou barata, acessível, e oferecida em grandes porções. Esse aumento na ingestão de calorias, se não contrabalanceada com um maior gasto energético através de atividade física, leva a um acréscimo progressivo no peso corporal [12]. Nos estudos acerca do ambiente obesogênico, se consideram fatores como a oferta per-capita de comida, a diminuição do tempo gasto em atividades físicas ocupacionais ou de lazer associados ao aumento de atividades sedentárias, como assistir televisão ou utilizar

equipamentos eletrônicos, além do uso de remédios para outras doenças que causam ganho de peso como efeito colateral [13].

Inicialmente a obesidade se instala com um acúmulo de adiposidade resultante do desbalanço entre consumo e queima de energia, sendo também caracterizado pelo acúmulo e crescimento da gordura visceral os quais levam a alteração na homeostase e causam disfunções nos órgãos. Nesse estágio surge um estado de inflamação sistêmica de baixo grau devido à infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Há um aumento na secreção de adipocinas, que são moléculas produzidas por adipócitos, citocinas pró-inflamatórias, alteração no metabolismo dos carboidratos e triglicérides, que promove a uma resistência à insulina. Porém, essa condição é potencialmente revertida, caso a obesidade seja diagnosticada e tratada. Caso não ocorrer, o acúmulo de gordura visceral tende a se tornar crônico, acarretando a diminuição da expectativa de vida [14].

As complicações iniciais se originam do próprio aumento dos tecidos e órgãos, como surgimento de certas limitações de funções através de fricção e compressão de tecidos [13,14]. O crescimento dos tecidos moles da faringe leva ao bloqueio das vias aéreas durante o sono, causando apneia. O acúmulo intra-abdominal de gordura eleva a pressão nos órgãos, aumentando o risco de refluxo estomacal. O aumento do tamanho dos hepatócitos devido ao acúmulo de gordura causa esteatose, que pode levar à DHNA e à cirrose [15].

Ao mesmo tempo, a adiposidade depositada ao redor dos rins e vasos sanguíneos causa uma compressão física nesses tecidos, contribuindo para o aumento da pressão arterial frequentemente observada em indivíduos obesos. O sistema cardiovascular é um dos principais sistemas afetados pela obesidade, pois ocorrem alterações hemodinâmicas e teciduais no músculo cardíaco e em estruturas endoteliais. Pacientes obesos apresentam um volume maior de sangue, por conseguinte um volume sistólico maior, levando a um aumento do débito cardíaco. Isso faz com que o coração tenha um trabalho maior, causando a dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, acarretando disfunções sistólicas e diastólicas. Recentemente, Elagizi et al. [16] descreveu que cerca de 31% dos indivíduos com obesidade extrema irão desenvolver essas condições.

A presença de obesidade durante a infância é um fator bem estabelecido de risco para o desenvolvimento de diversas doenças na vida adulta, como câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, já que crianças e adolescentes obesos rotineiramente se tornam adultos obesos. Por isso, é importante que haja políticas que busquem identificar e prevenir a obesidade infantil, implementando medidas de intervenção e de educação para os pais, visando uma melhor perspectiva de saúde no médio e longo prazo para essa criança [17].

Durante as últimas décadas, o número de crianças obesas cresceu ao ponto de ser considerada uma epidemia global, atingindo aumentos de prevalência na ordem de 23% em países desenvolvidos e de 13% em países em desenvolvimento. A prevalência também cresceu em crianças menores de 5

anos, pulando de 4,8% para 6,1% no mundo todo. Isso representa um acréscimo de cerca de 11 milhões de crianças obesas, e outras 92 milhões em risco de desenvolver excesso de peso. A previsão para o ano de 2025 é de que 70 milhões de crianças estejam vivendo com sobrepeso ou obesidade [18].

Em países em desenvolvimento, os problemas nutricionais se multiplicam, pois a crescente epidemia de obesidade infantil se soma à também prevalente subnutrição infantil. As crianças desses países se tornam mais vulneráveis à má nutrição infantil no período pré-natal. Por outro lado, essas crianças são expostas a alimentos com elevada densidade calórica e níveis altos de açúcar, gordura e sal, que são mais baratos, porém pobres em micronutrientes. Esse padrão, quando somados à níveis baixos de atividade física elevam os índices de obesidade infantil, mesmo que os antigos problemas de subnutrição sigam sem solução [1].

Os principais fatores de risco para a obesidade infantil são a obesidade materna, o excessivo ganho de peso durante a gravidez e o consumo de tabaco nesse período. Porém, as suas principais causas estão associadas a múltiplos fatores exógenos que aumentam o consumo calórico sem a compensação de gasto energético, como qualidade da dieta, atividade física, estado psicossocial e ambiental [19]. Neste sentido, a diminuição dos níveis de atividade física entre crianças e adolescentes é o maior fator de impacto para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade nessa população. Desta forma, a Academia Americana de Pediatria recomenda que todas as crianças e adolescentes tenham ao menos 60 minutos diários de atividade física. Também, recomenda que o limite no uso de telas, como smartphones, tablets, televisão e videogame seja de, no máximo, duas horas para aqueles que tiverem mais de dois anos, e que não haja exposição a telas para aqueles que tenham menos que isso [20].

Diferentemente do adulto, o diagnóstico de obesidade infantil não é delimitado por valores antropométricos bem definidos e únicos para todas as idades, sendo necessário uma comparação dos índices com uma população de referência. Nesse contexto, existem diversas tabelas de acompanhamento, como a do *Centers for Disease Control*, OMS e *International Obesity Task Force,* que relacionam o IMC infantil com o índice de massa corpórea média para a idade e sexo [17].

Ainda que haja pequenas divergências na classificação de sobrepeso e obesidade entre essas tabelas, não há nenhum valor limítrofe para definir qual criança está sujeita ao risco das comorbidades relacionadas ao peso. Até mesmo crianças com sobrepeso leve apresentam um risco cardio-metabólico, apesar de ser documentado que quanto maior é a obesidade, maior são os problemas de saúde relacionados [17].

Existe uma forte associação entre a obesidade infantil e a hipertensão arterial, com uma prevalência de 10% em crianças obesas e apenas 0,8 a 3,2% em crianças eutróficas. A obesidade confere a essas crianças um risco duas vezes maior de desenvolver hipertensão, e quarto vezes maior caso essa obesidade seja severa. Além disso, a obesidade infantil está associada a alterações

hemodinâmicas, como a presença subclínica de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em estágios iniciais, que podem ser revertidas com a perda de peso, diminuindo o risco de incidência de doenças cardiovasculares e de mortalidade na vida adulta [19].

Cerca de 50% das crianças com sobrepeso e obesidade têm ao menos um valor anormal no lipidograma. A dislipidemia é um complicador comum nos casos de obesidade e pode apresentar níveis elevados de triglicérides, baixos níveis de colesterol HDL, elevados níveis de colesterol não-HDL [19]. Um estudo de acompanhamento encontrou que aqueles que tinham níveis elevados de triglicérides ou uma alta relação triglicérides/HDL (TG/HDL) com 12 anos de idade apresentaram maior propensão a doenças cardiovasculares na vida adulta [20, 21]. Além disso, uma meta-análise revelou que um IMC elevado na juventude está modestamente associado ao aumento de morbidades na vida adulta. A associação entre obesidade e o risco para desenvolvimento de doença coronariana cresce 8% para cada desvio padrão (DP) de IMC. Essa relação também foi estimada para o DM2, na qual o risco é aumentado em 24% para cada DP [5].

As primeiras evidências sobre a relação de lesões ateroscleróticas e adiposidade na infância e adolescência vieram de dois estudos de referência. O *Bogalusa Heart Study* realizou avaliação *post-mortem* de 204 jovens entre 2 e 38 anos que morreram por causas urbanas como violência ou acidentes, sendo que destes, 93 jovens tinham dados sobre os fatores de risco cardiovasculares antes da morte, e a autópsia demonstrou presença de estrias gordurosas e placas fibróticas na aorta e em artérias coronarianas, estabelecendo uma relação entre essas lesões e níveis elevados de IMC, pressão arterial, colesterol não-HDL e triglicérides na infância [22].

O *The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth,* outro estudo semelhante, porém multicêntrico e maior, contendo 2.876 jovens autopsiados com idades de 15 a 34 anos encontrou a obesidade como um dos fatores de risco independentes e proeminentes associados a lesões nos vasos cardíacos. As lesões se apresentaram maiores à medida que mais fatores de risco, como hipertensão e dislipidemias estavam presentes. Vários trabalhos subsequentes foram realizados, estabelecendo associação entre a obesidade infantil e marcadores de aterosclerose [23, 24].

Além disso, um estudo prospectivo com 9.245 americanos dentre 12 e 39 anos na época da pesquisa buscou avaliar fatores como HbA1c, adiposidade, pressão arterial, colesterol e a chance de morte antes dos 55 anos encontrando 139% de risco maior de óbito precoce para quem possuía Relação Cintura-Quadril > 0,65 e 281% de risco maior para os que tinham HbA1c > 6,5% quando comparados aos com < 5,7% [25]. Outro estudo de acompanhamento foi realizado com adolescentes israelenses, com dados dos ingressantes no serviço militar desde 1967 até 2010. No total, mais de dois milhões e duzentas mil pessoas tiveram o IMC calculado, e foram acompanhadas até junho de 2011. Destas, 36.118 morreram, e tiveram a causa da morte cruzada com o IMC quando jovem, e os resultados mostraram que nos classificados com sobrepeso, há um risco aumentado de morte em: 3 vezes para

morte por doença coronariana; 1,8 para acidente vascular cerebral; 1,5 para morte súbita e 2,2 para causas cardiovasculares totais. Já entre os obesos, o risco de morte foi aumentado em: 4,6 para doenças coronarianas; 2,6 para acidente vascular cerebral; 2,1 para morte súbita desconhecida; 3,5 para mortes cardiovasculares totais e 1,7 para todas as causas de morte [26].

Cerca de 40% dos adultos com diabetes e 20% dos adultos com doença cardíaca foram crianças com sobrepeso ou obesidade. Isso demonstra que, apesar de a obesidade infantil ser um fator de risco aumentado, ele não é fator indispensável para a incidência dessas doenças. Porém, a associação entre a obesidade infantil e a obesidade em adultos é forte. As crianças nessas condições terão 5 vezes mais chances de se tornarem adultos obesos do que as crianças não obesas. Cerca de metade das crianças obesas serão adolescentes obesos, e 70% destes ainda serão obesos com 30 anos de idade [5].

2.2 OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO CRÔNICA DE BAIXO GRAU

O aumento da adiposidade, além de elevar o risco de doenças cardíacas, é um forte fator de risco associado ao DM2. Estimou-se que em 2015 haviam cerca de 415 milhões de pessoas vivendo com diabetes no mundo e que 5 milhões de mortes na faixa etária dos 20 aos 79 anos foram causadas pela doença. Isso corresponde à 12,8% do toda a mortalidade global para àquele ano. Além disso, para o ano de 2040 a projeção é de que o número de portadores de diabetes suba para 642 milhões de pessoas, com um gasto total relacionado aos cuidados e manejos desses pacientes girando na casa de 802 bilhões de dólares [27].

A resistência à insulina é definida como uma condição, na qual maiores níveis do hormônio são necessários para desempenhar a função que antes era possível com baixas concentrações. A sensibilidade à insulina varia de acordo com cada órgão, sendo que em condições de saúde metabólica, os que mais respondem a ela são o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Respectivamente, durante o jejum, esses tecidos respondem aumentando a gliconeogênese; diminuindo o consumo de glicose; e aumentando a produção de ácidos graxos livres. No período pós-prandial, níveis elevados de insulina suprimem essas ações adaptativas [6].

Em associação ao quadro de resistência à insulina, a DM2 é caracterizada pela desregulação no metabolismo glicídico, proteico e lipídico, que conduz à um quadro de diminuição de secreção de insulina, resistência à insulina ou ambos. É o tipo de diabetes mais comum, abrangendo cerca de 90% dos casos, e tem como principal causa a diminuição progressiva da síntese e secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, que vem acompanhada de uma resistência à insulina pré-existente em tecidos como o fígado, musculatura esquelética e tecido adiposo [7].

O mecanismo de ação para que a insulina exerça seu efeito na célula, primeiramente ocorrer com a interação com seu receptor proteico de membrana. Esse receptor combina quatro subunidades, duas alfas e duas betas, unidas por ligações dissulfeto. As subunidades alfas ficam no lado externo da

membrana plasmática, e as betas transpassam a membrana e projetam-se no citoplasma [28]. A insulina se liga nas subunidades alfa, no exterior da membrana e desencadeia uma auto-fosforilação das subunidades betas, que levará a ativação de uma tirosina-quinse local. Essa tirosina-quinase causa a fosforilação de diversas outras enzimas celulares, entre elas uma família de substratos de receptor insulínicos (IRSs). Esses IRSs fosforilados ativam vias de sinalização molecular, principalmente da Fosto-inostídeo 3 - quinase (PI3K), que irá possibilitar a translocação, do citoplasma para a membrana celular do transportador de glicose 4 (GLUT-4), carreador específico de glicose, permitindo a captação do carboidrato pela célula. Caso os IRSs estiverem fosforilados previamente por outras quinases, a sinalização será prejudicada [7, 29].

A origem da resistência à insulina associada à obesidade possui uma relação com o aumento de ácidos graxos circulantes e o acúmulo ectópico de lipídios no músculo esquelético e fígado. Esses ácidos graxos acabam por saturar a capacidade de armazenamento e oxidação de lipídeos em hepatócitos e miócitos, promovendo um acúmulo intracelular de intermediários do metabolismo lipídico, dentre eles o diaglicerol [30]. Níveis aumentados de diaglicerol levam a ativação de algumas proteínas quinases da classe C, que fosforilam resíduos de serina nos IRCs, causando a inibição da cascata de sinalização da insulina, acarretando resistência [7].

Além disso, o crescimento do tecido adiposo traz consigo o aumento da secreção de vários peptídeos nomeados de adipocinas, que estão envolvidas em inúmeras funções, como termoregulação, angiogênese, controle de pressão arterial, aterosclerose e inflamação. Algumas dessas adipocinas são hormônios, como a adiponectina e leptina, mas também há algumas citocinas de regulação inflamatória, como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNFα) e interleucinas (IL) do tipo IL-6, IL8, IL-1β. Na condição de obesidade, a síntese e liberação elevada destas citocinas recrutam monócitos ao tecido adiposo, os quais são ativados transformando-se em macrófagos [31].

Os monócitos, que são precursores dos macrófagos, podem ser caracterizados em dois tipos, sendo o tipo 1 com características pró-inflamatórias, secretando citocinas como TNFα e IL-6, e o tipo 2 de características anti-inflamatórias, secretando citocinas como a IL-10. Eles diferem através de antígenos de superfície e receptores diferentes de quimiocinas, além de terem perfil de secreção de citocinas antagônicas, conforme o tipo de célula [32, 33].

Na medida que o tecido adiposo se expande, seja por hipertrofia ou hiperplasia, ele tende a necessitar de uma maior oxigenação. Porém, a capacidade de oxigenação é determinada pelo nível de O_2 arterial que chega ao tecido adiposo, a capacidade de difusão do oxigênio através dos capilares, e o próprio consumo de O_2 do tecido. Pessoas obesas apresentam um grande risco de hipóxia tecidual devido à menor disponibilidade de oxigênio por culpa de disfunções cardiopulmonares, menor fluxo sanguíneo, densidade capilar insuficiente devido ao excesso de tecido e uma distância de difusão maior, devido a hipertrofia dos adipócitos [34]. Essa condição ativa fatores de transcrição induzidos por hipóxia

que dentre outros efeitos, induzem a liberação de quimiocinas, como a Proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), contribuindo ainda mais com a inflamação tecidual, também através do recrutamento e ativação de células imunes que no tecido adquirem características pró-inflamatórias e passam a secretar citocinas como TNFα, IL- 1β e IL-6 [33].

Em estado homeostático, o tecido adiposo tem um ambiente anti-inflamatório, com predominância de macrófagos do tipo 2. Porém, em pessoas obesas com resistência à insulina preponderam os macrófagos do tipo 1, indicando que a resistência à insulina contribui para a transformação do perfil inflamatório local, porém alguns estudos mostram que a inflamação também desempenha um papel importante na gênese da resistência insulínica, sendo, portanto, dois mecanismos que se autoalimentam [35].

Além dos monócitos, os neutrófilos também estão envolvidos na origem da resposta inflamatória do tecido adiposo. Neutrófilos, os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, também contribuem nos estágios iniciais da obesidade, se infiltrando e secretando quimiocinas como a elastase e mieloperoxidade, possibilitando a quimiotaxia das demais células imunes. Estudos mostram que a contagem total de neutrófilos é maior em sujeitos com síndrome metabólica do que em controles saudáveis, e que a cirurgia bariátrica reduz o número de neutrófilos circulantes em indivíduos que realizam o tratamento [33, 36].

O quadro inflamatório crônico desencadeado pela obesidade eleva a concentração de citocinas circulantes, que mesmo que não atinjam os níveis encontrados em uma infecção, são de duas a três vezes maiores do que em condições homeostáticas. Além disso, considera-se que este quadro clínico é crônico na condição de obesidade, diferentemente do que ocorre em quadros inflamatórios agudos de infecções [32]. Os mecanismos moleculares envolvidos na resistência à insulina provocada pela inflamação crônica de baixo grau não estão totalmente elucidados, entretanto se sabe que diversas células imunes contribuem para esse desfecho, principalmente àquelas que secretam citocinas pró-infamatórias do tipo 1, como TNFα e IL-6, que interagem com receptores celulares de maneira parácrina ou endócrina, atrapalhando a sinalização da insulina em vários tipos de células, como adipócitos, hepatócitos, miócitos e cardiomiócitos [33].

O TNFα interfere na sinalização da insulina através das IRS, causando sua inibição funcional por meio de fosforilação mediada por grupos de quinases como a IκB kinase-β (IKK β), Quinase c-Jun terminal 1 (JNK1) e Proteína quinase C atípica (aPKC). A IκB kinase-β faz parte do complexo IKKβ/NF-κB e é ativado mediante estresse celular, sinalizado por citocinas pró-inflamatórias, padrões moleculares de dano celular e também por ácidos graxos saturados, assim como as quinases JNK1 e aPKC. A IL-6 também se apresenta ligeiramente elevada em indivíduos obesos e causa interferências semelhante na resposta celular à insulina, através da quinase JAK que induz a produção de supressores de sinalização de citotinas (SOCS), que bloqueiam e degradam as proteínas IRS [7, 32, 33].

Secretada em grande parte pela fração vascular estromal do tecido adiposo visceral, a IL-6 tem fácil acesso ao fígado, através de irrigação pela veia porta. Nesse tecido ela tem capacidade de regular também a gliconeogênese. No entanto, estados inflamatórios crônicos, com constante sinalização de IL-6 pode causar um estado de resistência local à essa citocina, devido a expressão exacerbada de SOCS, que também interfere na sinalização da insulina, causando resistência hepática e desregulação glicídica sistêmica [32].

2.3 BIOMARCADORES ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO DA OBESIDADE INFANTIL

O IMC é um indicador simples que comumente é utilizado para classificar uma composição corporal anormal em adultos e crianças. Em adultos, resultados iguais ou maiores do que 25 kg/m^2 são considerados excesso de peso, sendo que de 25 a 29,9 kg/m^2 caracteriza sobrepeso, e acima de 30 kg/m^2, obesidade. Em crianças esses valores são turvos e devem ser comparados, por meio de tabelas de crescimento, com o sexo e idade [37].

Apesar de haver medidas mais precisas acerca da composição corporal, que são capazes de mensurar a concentração de gordura e massa magra, o valor de IMC pode ser considerado como um indício de adiposidade, e seu largo uso em estudos epidemiológicos é validado e sua utilização deve-se ao fato de ser um instrumento não-invasivo de fácil obtenção [38]. De acordo com a OMS, o IMC elevado é o maior fator de risco para diversas doenças, como diabetes, desordens musculoesqueléticas, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer [37].

A obesidade na infância deve ser acompanhada com atenção, pois essa condição instalada tende a perdurar através da vida, contribuindo desde cedo com o desenvolvimento de comorbidades associadas a ela, como DM2, doenças cardiovasculares e manifestações hepáticas [39]. Alguns países, como Estados Unidos da América, Inglaterra e Alemanha fazem uso de guias que orientam a conduta desse acompanhamento, no qual é recomendado a avaliação metabólica de quaisquer crianças em sobrepeso ou obesidade [40].

O guia americano recomenda que o acompanhamento seja feito principalmente nas crianças que possuírem fatores de risco associados, como obesidade parental, má nutrição, níveis baixos de atividade física, comportamento sedentário, pertencer a família de baixa renda, presença de diabetes e tabagismo materno, entre outros. Segundo a Academia Americana de Pediatria, deve ser avaliado o perfil lipídico em todas as crianças com sobrepeso ou obesidade, assim como a dosagem de glicemia de jejum e marcadores hepáticos como Transaminase Oxalacética (TGO) e Transaminase Pirúvica (TGP) nas crianças que tiverem risco de desenvolver DM2. Esse risco caracteriza-se como presença de histórico familiar de diabetes, acantose nigricans, síndrome do ovário policístico e riscos de doença cardiovascular. Para as crianças maiores de 10 anos com resultados normais, os testes devem ser

repetidos a cada dois anos [40]. As orientações de Inglaterra e Alemanha vão no mesmo sentido, recomendando avaliação de pressão arterial, perfil lipídico, HbA1c, glicose de jejum, teste oral de tolerância a glicose, perfil hepático e endócrino [41].

As avaliações laboratoriais do metabolismo são importantes, pois na obesidade a capacidade de armazenamento do tecido adiposo fica saturado e a supressão da lipólise tecidual, causada normalmente pela insulina, fica comprometida, resultando em níveis elevados de ácidos graxos livres que passam a ser armazenados em outros locais não-usuais, como músculo, fígado e região abdominal. Os ácidos graxos livres contribuem com a patogênese da resistência à insulina, que dificulta a captação de glicose pelo músculo, causando hiperglicemia e impossibilitando que a mesma seja armazenada como glicogênio. Indivíduos sensíveis à insulina armazenam a maior parte da energia consumida em glicogênio, enquanto os resistentes desviam essa energia para o metabolismo hepático, armazenado como gordura, através do processo de lipogênese *de novo*, o qual resulta em níveis plasmáticos elevados de triglicérides, e uma diminuição na síntese de colesterol HDL [42].

O processo de lipogênese *de novo* sobrecarrega o tecido hepático, causando DHNA, que é definido como uma infiltração lipídica superior à 5% sem a existência de doenças hepáticas causadas por vírus, drogas, condições autoimunes ou álcool. Essa doença apresenta condições variadas, partindo de uma simples esteatose podendo evoluir até uma cirrose hepática. É uma das manifestações da SM associadas a obesidade e o padrão ouro para o seu diagnóstico é a biópsia, uma técnica cara e invasiva [41].

A avaliação laboratorial de marcadores hepáticos como o TGO, Gama Glutamil Transferase (GGT), e principalmente a TGP podem ser usados para avaliar a saúde hepática, sendo que o aumento na concentração destes biomarcadores está associado à presença de DHNA em crianças. Deve se considerar como ponto de corte os valores de TGP 25 U/L para meninos e 22 U/L para meninas, pois biópsias de meninos com valores entre 26 a 50 U/L e de meninas com 23 a 44U/L já podem demonstrar anormalidades histológicas, inclusive fibrose hepática [43].

2.3.1 Biomarcadores metabólicos indiretos de resistência à insulina

Devido ao processo de dislipidemia causado pela alteração na sinalização da insulina, foi proposto em 2008 um marcador para a resistência insulínica chamado TyG (Índice Triglicérides-Glicose), o qual utiliza os valores em jejum de glicose e triglicérides. É um biomarcador indireto desse quadro, pois não utiliza a dosagem de insulina como subsídio, e seu uso se justifica por ser uma ferramenta de fácil cálculo, com bom indicativo para diversas condições metabólicas, realizado através de exames baratos e acessíveis, ao contrário do padrão ouro clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico e do próprio HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance*). O índice TyG se dá

através da fórmula matemática log [(triglicérides de jejum (mg/dL) x glicemia de jejum (mg/dL)/2] e seu resultado é expresso em escala logarítmica [44].

No estudo, Simental-Mendia et al. (44) realizaram a correlação entre o TyG e o HOMA-IR calculando o ponto de corte para o diagnóstico de resistência à insulina através do novo método em 4.65. Nesse valor, o TyG apresentou uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 45%, com valores preditivos positivos e negativos respectivos de 81,1% e 84,8%. Em 2019, foi realizado um estudo com crianças brasileiras de 4 a 7 anos visando investigar os fatores associados com a resistência à insulina e encontrar um ponto de corte para predição dessa condição em crianças. Foi encontrada uma associação positiva entre os níveis de TyG e presença de adiposidade central, além de pouco tempo gasto com atividades motoras. O ponto de corte em 7,88 foi o que melhor associou sensibilidade e especificidade, respectivamente em 80,0% e 53,2%, sem distinção entre os sexos, porém, os autores reiteraram que esse resultado reflete apenas a sua amostra, tendo limitações para sua extrapolação [45].

Existe um conflito na literatura a respeito da forma correta para o cálculo do TyG, sendo que ela foi proposta originalmente como o Log da divisão por 2 dos produtos de glicose e triglicérides (log [(triglicérides de jejum (mg/dL) x glicemia de jejum (mg/dL))/2]) [46].Porém, muitos autores têm realizado os seus trabalhos com uma fórmula diferente da originalmente proposta, fazendo a operação logarítmica dos produtos de glicose e triglicérides, e dividindo esse resultado por 2 (log [(triglicérides de jejum (mg/dL) x glicemia de jejum (mg/dL)]/2) . Por isso, existe uma discrepância entre os valores de corte propostos por Simental-Mendia et al. [44] para a população adulta e os propostos por Vieira-Ribeiro et al. [47] para crianças.

Outra análise verificando a correlação entre o índice TyG e o HOMA-IR e sua capacidade de predizer resistência à insulina foi desenvolvido em 2019, com crianças e adolescentes obesos do Brasil e Colômbia. Apesar de a média de idade ser superior (15.4 ±1.8 anos) o valor foi semelhante, sendo > 4,44 o ponto de corte para resistência à insulina, com uma sensibilidade de 75,7% e especificidade de 67,4%. Além disso, outros índices indiretos de avaliação da resistência à insulina, como a razão de TG/HDL foram avaliados, mostrando boa correlação com HOMA-IR, porém, menor do que o TyG, indicando que esse pode ser considerado o melhor biomarcador substituto para o diagnóstico dessa condição [48].

Sendo a resistência a insulina a causadora de um maior fluxo de lipídeos, e que esse estado dislipidêmico é uma das causas de esteatose hepática, o uso do TyG também tem sido estudado como biomarcador para a presença de DHNA. Em 2021 um estudo pioneiro avaliou a relação entre o TyG e outros marcadores metabólicos com a presença de esteatose hepática em crianças obesas e com sobrepeso, encontrando o TyG como o melhor biomarcador de predição para essa condição, mesmo que comparado com TGO, TGP, HDL e ácido úrico [49].

Apesar de eventos ateroscleróticos serem raros em crianças, as alterações metabólicas provenientes da obesidade podem iniciar processos aterogênicos que poderão representar um risco futuro, sendo importante a identificação e acompanhamento de alguns fatores de risco associados. Um estudo com 7.404 participantes, entre crianças e adolescentes, avaliou o TyG e sua relação com fatores de risco cardiometabólicos como circunferência da cintura, glicemia, pressão arterial, HDL e triglicérides, tendo correlações positivas significativas com todos exceto o HDL, que apresentou correlação negativa pois justamente menores níveis de HDL estão associados a maior risco cardíaco [50].

Portanto, uma revisão sistemática concluiu que se pode considerar os índices de TyG para predição de risco de resistência à insulina e outros agravos cardiovasculares e metabólicos. É um método não invasivo que utiliza dados comuns na prática clínica, o que torna esse biomarcador barato e acessível, tendo associação significativa com outros métodos, podendo ser usado em crianças e adolescentes como ferramenta de rastreamento e prevenção para doenças crônicas na sua vida adulta [51].

Tem sido utilizado também índices correlatos ao TyG, como o TyG-IMC, que reflete o estado metabólico e antropométrico do paciente por se valer de biomarcadores laboratoriais e antropométricos. Como a resistência à insulina tem como principal fator de risco a obesidade, o TyG-IMC utiliza um cálculo de multiplicação do valor de TyG pelo IMC do paciente e unifica em um biomarcador o desbalanço metabólico e o acúmulo de peso, tendo sido recentemente avaliado como um ótimo índice para predição de DM2 [52].

Além disso, por sua característica antropo-metabólica, o Índice Triglicérides-Glicose-IMC (TyG-IMC) tem sido estudado como biomarcador preditor de outras doenças relacionadas à obesidade. Um estudo com 20.922 pacientes chineses de 18 a 80 anos revelou que para aqueles com excesso de peso, o TyG-IMC maior que 194,83 apresentava uma sensibilidade de 69,2% e uma especificidade de 73,5% para diagnóstico de DHNA [53].

A razão TG/HDL também vem sendo usada como biomarcador barato para avaliação de distúrbios metabólicos provenientes do desbalanço lipídico causado pela resistência à insulina. Um estudo foi desenvolvido visando identificar o poder de predição, bem como valores de corte para crianças resistentes à insulina diagnosticadas por HOMA-IR. Todas as crianças avaliadas (n = 90) tinham sobrepeso, e foram divididas em grupos resistentes e não resistentes à insulina. Os dados mostraram que a TG/HDL era maior no grupo resistente, e com um ponto de corte em ≥ 1,36 esse biomarcador teve sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 85,7 % e 66,7%, apresentando uma correlação positiva com HOMA-IR na identificação de crianças resistentes à insulina [54].

O uso do TG/HDL também foi avaliado como ferramenta para rastreamento de SM em crianças chinesas. Um total de 976 crianças obesas foram avaliadas através de um estudo transversal e

classificadas em portadoras ou não de SM através de critérios definidos pela Sociedade de Pediatria Chinesa e a Associação Americana de Diabetes. O TG/HDL apresentou a melhor sensibilidade e especificidade, 80% e 75% respectivamente, para diagnóstico de SM com o ponto de corte em > 1,25. Esse valor foi superior inclusive ao HOMA-IR indicando que TG/HDL pode ser usado como ferramenta de rastreio para SM [55].

Esses estudos indicam que o uso de biomarcadores bioquímicos acessíveis para o monitoramento e diagnóstico de comorbidades relacionadas à obesidade tem apresentado bons níveis de confiabilidade, conforme resumido na tabela 1.

Tabela 1 - Biomarcadores metabólicos e suas características diagnósticas frente a determinadas doenças crônicas.

Biomarcador	**Autor/Ano**	**Sensibilidade**	**Especificidade**	**Doença relacionada**
TyG	Simental-Mendía et al. [44] / 2008	84%	45%	Resistência à insulina
TyG	Vieira-Ribeiro et al. [47] / 2019	80%	53,2%	Resistência à insulina
TyG	Locateli et al.[48] / 2019	75,7%	67,4%	Resistência à insulina
TyG-IMC	Chang et al. [53] / 2023	69,2%	73,5%	DHNA
TG/HDL	Behiry et al.[54] / 2019	85,7%	66,7%	Resistência à insulina
TG/HDL	Liang et al.[55] / 2015	80%	75%	Síndrome Metabólica

Fonte: Autores, 2025.

2.3.2 Relações hematológicas como marcadores de estado imuno inflamatório

Outro método muito utilizado em praticamente todas as condutas e diagnósticos médicos, de fácil acesso e custo baixo é o hemograma. Alguns parâmetros hematológicos, como contagem total de plaquetas e neutrófilos, apresentam elevação quanto maior os fatores de risco para SM, além de outros estudos apontarem que o número total de leucócitos está associado ao dano tecidual e inflamação proveniente da obesidade, tendo correlação com a severidade da DM2. Cabe ressaltar que essa correlação existe mesmo que o valor total de leucócitos se encontre dentro dos valores de referência populacional [10]. Atrelado ao leucograma, os neutrófilos, que são o subtipo leucocitário mais abundante no sangue, se apresentam em números elevados nos pacientes obesos, pois sugere-se que a inflamação crônica de baixo grau gerada pela obesidade induz a infiltração de neutrófilos no tecido adiposo, sendo seguido por linfócitos de diversos tipos, precedendo o aparecimento de macrófagos no local [10, 56].

Apesar de a relação entre os fatores associados à obesidade e síndrome metabólica no estímulo e diferenciação de leucócitos não esteja totalmente clara, existem algumas sugestões possíveis. Inicialmente, a gênese da inflamação associada a obesidade causa aumento de leucócitos devido a fatores pró-inflamatórios locais, que vêm a se somar com a maior produção de moléculas de adesão, característico de portadores de hipertensão, dislipidemia ou hiperglicemia, em células endoteliais que irrigam o tecido adiposo causando a aderência de leucócitos na parede celular, fazendo a diapedese e se infiltrando no tecido através de quimiocinas [57].

Vários biomarcadores da inflamação sistêmica de baixo grau têm sido estudados, e recentemente se evidenciou que relações hematológicas como Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL) e Razão Plaqueta/Linfócito (RPL) apresentam relações com essa condição. A RNL parece ser um biomarcador barato e simples para a detecção subclínica de inflamação, tendo associação positiva com proteínas de fase aguda, como a Proteína-C reativa (PCR). Tem sido usado para várias condições inflamatórias, como doenças cardiovasculares e câncer. Já RPL, outro biomarcador que pode ser obtido através do hemograma, se mostrou útil no diagnóstico e monitoramento de processos inflamatórios sistêmicos, além de ser um indicador do balanço entre inflamação e trombose, que se mostra importante pois estados inflamatórios estão associados com ativação trombótica, representando um indicador de risco [56].

Karakaya et al. [58] encontraram contagens maiores de neutrófilos e linfócitos no grupo obeso em relação aos eutróficos, mas sem diferença significativa na razão entre as células. Porém, quando compararam a RNL entre os obesos portadores e não portadores de resistência à insulina, identificaram um aumento desse biomarcador nos pacientes resistentes, indicando que ele é capaz de identificar a presença de estado inflamatório proveniente da obesidade e desencadeador de disglicemia dentre os obesos saudáveis e não-saudáveis.

Em adolescentes, um estudo com 130 obesos e 57 controles eutróficos encontrou níveis significativamente mais elevados da RNL dentre os obesos, tendo sido acompanhado por maiores índices de PCR, marcador clássico de inflamação [59]. Nas crianças os estudos ainda são limitados quanto a esse marcador, mas uma avaliação de 335 pacientes obesos entre 6 e 16 anos não mostrou associação da RNL quando comparado ao IMC. Quando avaliado em retrospecto à usabilidade do biomarcador nos adultos, esse resultado sugere que, por serem crianças e adolescentes, a inflamação crônica relacionada à obesidade é recente, indicando que a fisiopatologia é tempo-dependente [60]. A linfopenia é um achado comum em situações de inflamação crônica, e é resultado do aumento do estresse celular, com consequente apoptose. Especula-se que a contagem menor de linfócitos pode significar um sinal precoce de estresse fisiológico e inflamação sistêmica. Por outro lado, as plaquetas são ativadas através de fatores inflamatórios e tendem a estar aumentadas em situações de resistência à insulina e SM. Portanto, a RPL pode refletir as condições inflamatórias e trombóticas, tendo mais

utilidade do que as contagens individuais de plaquetas e linfócitos por não sofrer interferência de fatores como desidratação, hiperidratação ou problemas relacionados à coleta sanguínea [61].

Uma análise retrospectiva, que incluiu 1.146 pacientes divididos em grupos de portadores e não portadores de síndrome metabólica avaliou o comportamento da RPL e encontrou uma relação significativa e gradual com índices de RPL e os fatores componentes da SM (obesidade visceral, hiperglicemia, pressão arterial elevada, hiperglicemia, dislipidemia). Pacientes com SM tinham RPL significativamente superiores aos saudáveis, e para cada componente presente de SM, a RPL subia proporcionalmente, além de acompanhar os níveis de PCR. Sendo assim, os autores sugerem que a RPL é útil como ferramenta para caracterização de presença e severidade da SM [61].

Baseando-se na linfopenia causada por inflamações crônicas, uma relação entre os linfócitos e os monócitos, precursores dos macrófagos que exercem papel importante na inflamação, também tem sido estudada. A razão linfócito/monócito (RLM) já foi associada a patologias vasculares, tendo valores negativamente correlacionados com a PCR e com a presença e fatores que indicam a severidade da SM [62].

Outro biomarcador relativo ao monócito é a Razão Monócito/HDL (RMH), que leva em consideração as características anti-inflamatórias, antioxidantes e antitrombóticas do HDL, que possui alta efetividade em inibir a expressão endotelial de moléculas de adesão, prevenindo o recrutamento de monócitos para a parede arterial. Por si só, monócitos elevados e HDL baixo podem ser sinais indiretos de inflamação, e uma relação entre esses dois biomarcadores demonstrou utilidade na predição de eventos cardiovasculares, infartos e também apresentou relação com SM, sendo que seus portadores possuem valores maiores de RMH do que pacientes obesos saudáveis [62].

A relação entre inflamação e trombose parece ser um dos mecanismos que faz com que as plaquetas aumentem seu tamanho em pacientes com SM. Neste sentido, o Volume Plaquetário Médio (VPM) é um indicador do tamanho das plaquetas, e apresenta estreita relação com hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares. Plaquetas maiores contêm mais grânulos e produzem mais fatores pró-trombóticos e vasoativos em comparação com as plaquetas menores. Portanto, a elevação de leucócitos e plaquetas indicam processos pró-trombóticos e pró-inflamatórios, que são condições aterogênicas importantes no acompanhamento de pacientes obesos [10].

Um estudo conduzido 112 com adultos da Malásia, divididos em grupos de eutróficos, sobrepeso e obesidade, encontrou diferenças significativas nas medidas de VPM entre os grupos sobrepeso e obesidade em relação aos eutróficos, porém, sem diferenças significativas nas contagens de plaquetas entre os três grupos. Esse dado sugere um potencial ativação plaquetária e consequente estado pró-trombótico naqueles que estão acima do peso [63].

A relação entre VPM, resistência à insulina e DHNA foi objeto de investigação de Arslan e Makay [64] no qual um estudo caso-controle com 175 adolescentes encontrou diferenças significativas

no VPM dos adolescentes com DHNA em relação ao grupo controle. Também houve aumentos significativos nesse biomarcador entre os adolescentes obesos comparados aos eutróficos, e o índice de VPM apresentou associação significativa com os pacientes diagnosticados com resistência à insulina através de HOMA-IR. No entanto, ainda são escassos os estudos que avaliam o *Platelet Distribution Width* (PDW), o qual é um índice que descreve o quão uniforme está o tamanho das plaquetas**.**

O PDW é um índice de anisocitose plaquetária, sendo utilizado também para distinguir uma trombocitopenia por destruição (PDW aumentado) de uma situação de diminuição de produção (PDW normal ou diminuído). Um PDW aumentado reflete uma maior variedade da população plaquetária, o que acontece em situações como ativação plaquetária na trombose e produção de plaquetas devido ao consumo. Embora não seja específico, quando associado a outros parâmetros pode trazer sugestões diagnósticas importantes. Assim como o VPM, o PDW também aumenta na ativação plaquetária, podendo ser um biomarcador mais específico desta situação e que pode ser utilizado também como biomarcador de alterações de risco cardiovascular em doenças metabólicas [(65)].

3 CONCLUSÃO

O alastramento da epidemia de obesidade infantil requer a utilização de ferramentas de controle igualmente difundidas que sejam minimamente invasivas, baratas ou que estejam disponíveis de forma gratuita através da rede pública de saúde. Nesse contexto, o uso de biomarcadores laboratoriais rotineiros, como perfis hematológico, hepático, glicídico e lipídico se mostram eficientes [M5] na avaliação do impacto metabólico e inflamatório do excesso de peso, pois através de seus biomarcadores e as suas relações, é possível triar pacientes que apresentem risco aumentado para o desenvolvimento futuro de doenças crônicas decorrentes da obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde - OMS. Obesity. 2016. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 : Atenção primária à saúde e informações antropométricas. Em: IBGE, organizador. 1º ed Rio de Janeiro; 2020. p. 1–57.

3. Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK, Shebrain S, Soares N, Eke R, et al. Pediatric obesity: Current concepts. Disease-a-Month. 1º de abril de 2018;64(4):98–156.

4. ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. 2022.

5. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. junho de 2015;19(43):1–336. Disponível em: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19430/

6. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? J Clin Res Pediatr Endocrinol. 15 de janeiro de 2018;

7. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 23 de julho de 2015;1.

8. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2020;1477–500.

9. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020. Vol. 1. 2019.

10. Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, Mahmoud R. Relationship of leukocytes, platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 1º de janeiro de 2019;13(1):874–80.

11. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. Vol. 45, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 511–20.

12. Belfort-DeAguiar R, Seo D. Food Cues and Obesity: Overpowering Hormones and Energy Balance Regulation. Curr Obes Rep. 1º de junho de 2018;7(2):122–9.

13. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. New England Journal of Medicine. 19 de janeiro de 2017;376(3):254–66.

14. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cenname G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. Vol. 71, Nutrition. Elsevier Inc.; 2020.

15. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. Vol. 61, Progress in Cardiovascular Diseases. W.B. Saunders; 2018. p. 142–50.

16. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. Vol. 9, Current Obesity Reports. Springer; 2020. p. 571–81.

17. Tyson N, Frank M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 1º de abril de 2018;48:158–64.

18. Morales Camacho WJ, Molina; Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. Diabetes Metab Res Rev. 1º de novembro de 2019;35(8).

19. Kohut T, Robbins J, Panganiban J. Update on childhood/adolescent obesity and its sequela. Curr Opin Pediatr. 1º de outubro de 2019;31(5):645–53.

20. Daniels SR, Hassink SG. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. Pediatrics. 1º de julho de 2015;136(1).

21. Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton–lipid research clinics follow-up study. Metabolism. abril de 2012;61(4).

22. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. New England Journal of Medicine. 4 de junho de 1998;338(23):1650–6.

23. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. Vol. 1411, Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 166–83.

24. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott J V., Troxclair DA, et al. Associations of Coronary Heart Disease Risk Factors With the Intermediate Lesion of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol. agosto de 2000;20(8):1998–2004.

25. Saydah S, Bullard KM, Imperatore G, Geiss L, Gregg EW. Cardiometabolic Risk Factors Among US Adolescents and Young Adults and Risk of Early Mortality. Pediatrics. 1º de março de 2013;131(3):e679–86.

26. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. New England Journal of Medicine. 23 de junho de 2016;374(25):2430–40.

27. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. junho de 2017;128.

28. Hall JE (John E. Guyton and Hall Tratado de Fisiologia Médica. 13º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. 1–1176 p.

29. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. J Cell Physiol. 1º de junho de 2019;234(6):8152–61.

30. Tagi VM, Chiarelli F. Obesity and insulin resistance in children. Curr Opin Pediatr. 1º de agosto de 2020;32(4):582–8.

31. Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, Rahman Moghal MM, Das A, Hossain MZ, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 1º de março de 2019;13(2):1213–24.

32. Lauterbach MAR, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. Vol. 469, Pflugers Archiv European Journal of Physiology. Springer Verlag; 2017. p. 385–96.

33. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020;1549–64.

34. Cifarelli V, Beeman SC, Smith GI, Yoshino J, Morozov D, Beals JW, et al. Decreased adipose tissue oxygenation associates with insulin resistance in individuals with obesity. Journal of Clinical Investigation. 1º de dezembro de 2020;130(12):6688–99.

35. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation. 2 de abril de 2018;128(4):1538–50.

36. Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yanagibashi T, Ogasawara M, et al. Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation. FASEB Journal. 1º de novembro de 2019;33(11):11821–35.

37. Lebiedowska A, Hartman-Petrycka M, Błońska-Fajfrowska B. How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight, normal weight, overweight, and obese women. Ir J Med Sci. 1º de agosto de 2021;190(3):993–8.

38. Ng CD, Elliott MR, Riosmena F, Cunningham SA. Beyond recent BMI: BMI exposure metrics and their relationship to health. SSM Popul Health. 1º de agosto de 2020;11.

39. Munusamy J, Yadav J, Kumar R, Bhalla A, Dayal D. Metabolic complications of childhood obesity. J Family Med Prim Care. 2021;10(6):2325–30.

40. Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for obesity in children and adolescents us preventive services task force recommendation statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 20 de junho de 2017;317(23):2417–26.

41. Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 1º de julho de 2020;33(7):821–33.

42. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 8 de março de 2017;25–42.

43. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1º de março de 2017;102(3):709–57.

44. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 1º de dezembro de 2008;6(4):299–304.

45. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, Ribeiro AQ, Hermsdorff HHM, Pereira PF, et al. Answer to the letter "TyG in insulin resistance prediction". J Pediatr (Rio J). janeiro de 2020;96(1):133–4.

46. Alizargar J, Hsieh NC, Wu SFV. The correct formula to calculate triglyceride-glucose index (TyG). Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 28 de julho de 2020;33(7):945–6.

47. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, Ribeiro AQ, Hermsdorff HHM, Pereira PF, et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. J Pediatr (Rio J). 1º de março de 2019;95(2):217–23.

48. Locateli JC, Lopes WA, Simões CF, De Oliveira GH, Oltramari K, Bim RH, et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;

49. Simental-Mendía LE, César &, Ortega-Pacheco J, García-Guerrero E, María &, Sicsik-Aragón A, et al. The triglycerides and glucose index is strongly associated with hepatic steatosis in children with overweight or obesity. Eur J Pediatr [Internet]. 25 de janeiro de 2021;1755–60. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00431-021-03951-1

50. Yoon JS, Shim YS, Lee HS, Hwang IT, Hwang JS. A population-based study of TyG index distribution and its relationship to cardiometabolic risk factors in children and adolescents. Sci Rep. 1º de dezembro de 2021;11(1).

51. Brito ADM de, Hermsdorff HHM, Filgueiras MDS, Suhett LG, Vieira-Ribeiro SA, Franceschini S do CC, et al. Predictive capacity of triglyceride-glucose (TyG) index for insulin resistance and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(16):2783–92.

52. Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean national health and nutrition examination survey. PLoS One. 1º de março de 2019;14(3).

53. Chang M, Shao Z, Shen G. Association between triglyceride glucose-related markers and the risk of metabolic-associated fatty liver disease: a cross-sectional study in healthy Chinese participants. BMJ Open. 2 de maio de 2023;13(5).

54. Behiry EG, El Nady NM, AbdEl Haie OM, Mattar MK, Magdy A. Evaluation of TG-HDL Ratio Instead of HOMA Ratio as Insulin Resistance Marker in Overweight and Children with Obesity. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2 de julho de 2019;19(5):676–82.

55. Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. TriGlycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: A cross section study. BMC Pediatr. 28 de setembro de 2015;15(1).

56. Mărginean CO, Meliţ LE, Ghiga DV, Mărginean MO. Early inflammatory status related to pediatric obesity. Front Pediatr. 2019;7(JUN).

57. Yang XJ, Tian S, Ma QH, Sun HP, Xu Y, Pan CW. Leukocyte-related parameters in older adults with metabolic syndrome. Endocrine. 1º de maio de 2020;68(2):312–9.

58. KARAKAYA S, ALTAY M, KAPLAN EFE F, KARADAĞ İ, ÜNSAL O, BULUR O, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and its Relationship with Insulin Resistance in Obesity. Turk J Med Sci [Internet]. 17 de janeiro de 2019;49(1):245–8. Disponível em: https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol49/iss1/36

59. Aydın M. Neutrophil lymphocyte ratio in obese adolescents. North Clin Istanb. 2015;

60. Eren C, Cecen S. The relationship between childhood obesity with inflammatory mediators. J Pak Med Assoc. 1º de outubro de 2020;70(10):1737–41.

61. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yilmaz S, Turak O, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. Platelets [Internet]. 17 de fevereiro de 2016;27(2):178–83. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2015.1064518

62. Vahit D, Mehmet KA, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. Biomark Med. 1º de julho de 2017;11(7):535–40.

63. Riyahi N, Tohit ERM, Thambiah SC, Ibrahim Z. Platelet-related cytokines among normal body mass index, overweight, and obese Malaysians. Asia Pac J Clin Nutr. 1º de janeiro de 2018;27(1):182–8.

64. Arslan N, Makay B. Mean Platelet Volume in Obese Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 23, London Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2010.

65. Güçlü E, Kocayiğit H, Okan HD, Erkorkmaz U, Yürümez Y, Yaylacı S, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. Rev Assoc Med Bras. agosto de 2020;66(8):1122–7.