



## Influência da obesidade nas complicações gastrointestinais

Influence of obesity on gastrointestinal complications

Influencia de la obesidad en las complicaciones gastrointestinales

Drielle Leal dos Santos<sup>1</sup>, Camila Thalissa Jansen de Melo Canavieira Furtado<sup>1</sup>, Ramon Guimarães de Souza<sup>1</sup>, Wermerson Assunção Barroso<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar e correlacionar os principais achados moleculares, fisiológicos e teciduais da obesidade em distúrbios gastrointestinais e hepáticos. **Revisão bibliográfica:** A obesidade é um problema de saúde pública mundial, no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2020), atualmente mais da metade dos adultos apresentam excesso de peso (60,3%, o que representa 96 milhões de pessoas), com prevalência maior no público feminino (62,6%) do que no masculino (57,5%). A obesidade está diretamente ligada a problemas como resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertensão e risco de doenças cardiovasculares, contudo, diversas doenças podem estar subjacentes a esses quadros, principalmente doenças gastrointestinais e hepáticas, sendo assim, entender seus mecanismos fisiopatológicos torna-se essencial para possíveis intervenções médicas. **Considerações finais:** As complicações e doenças gastrointestinais e hepáticas tornam-se mais acentuadas na obesidade, com uma alta prevalência de refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva, esôfago de Barrett, gastrite erosiva, disbiose, diarreia, doença hepática gordurosa não alcoólica e até mesmo câncer gástrico. Ainda, as intervenções e diagnóstico precoce refletem positivamente na sobrevida desses pacientes, nesse sentido, o gastroenterologista juntamente com a equipe multidisciplinar possui extrema importância no manejo clínico da obesidade e suas complicações.

**Palavras-chave:** Obesidade, Obesidade e Complicações intestinais, Desordens intestinais e obesidade, Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

### ABSTRACT

**Objective:** Identify and correlate the main molecular, physiological and tissue impacts of obesity on gastrointestinal and liver disorders. **Bibliographical review:** Obesity is a global public health problem, in Brazil, according to the National Health Survey (PNS, 2020), currently more than half of adults are overweight (60.3%, which represents 96 million people), with a higher prevalence among females (62.6%) than males (57.5%). Obesity is directly linked to problems such as insulin resistance, diabetes mellitus, hypertension and risk of cardiovascular diseases, however, several diseases may underlie these conditions, mainly gastrointestinal and liver diseases, therefore, understanding their pathophysiological mechanisms becomes essential for possible medical interventions. **Final considerations:** Gastrointestinal and liver complications and diseases become more pronounced in obesity, with a high prevalence of gastroesophageal reflux, erosive esophagitis, Barrett's esophagus, erosive gastritis, dysbiosis, diarrhea, non-alcoholic fatty liver disease and even gastric cancer. Furthermore, interventions and early diagnosis reflect positively on the survival of these patients, in this sense, the gastroenterologist together with the multidisciplinary team is extremely important in the clinical management of obesity and its complications.

**Keywords:** Obesity, Obesity and intestinal complications, Intestinal disorders and obesity, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

<sup>1</sup>AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Santa Inês, Santa Inês – MA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar y correlacionar los principales impactos moleculares, fisiológicos y tisulares de la obesidad sobre los trastornos gastrointestinales y hepáticos. **Revisión bibliográfica:** La obesidad es un problema de salud pública mundial, en Brasil, según la Encuesta Nacional de Salud (PNS, 2020), actualmente más de la mitad de los adultos tienen sobrepeso (60,3%, lo que representa 96 millones de personas), con mayor prevalencia entre mujeres (62,6%) que hombres (57,5%). La obesidad está directamente relacionada con problemas como resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión y riesgo de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, varias enfermedades pueden subyacer a estas condiciones, principalmente enfermedades gastrointestinales y hepáticas, por lo que comprender sus mecanismos fisiopatológicos se vuelve esencial para posibles intervenciones médicas. **Consideraciones finales:** Las complicaciones y enfermedades gastrointestinales y hepáticas se vuelven más pronunciadas en la obesidad, con alta prevalencia de reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva, esófago de Barrett, gastritis erosiva, disbiosis, diarrea, enfermedad del hígado graso no alcohólico e incluso cáncer gástrico. Además, las intervenciones y el diagnóstico precoz se reflejan positivamente en la supervivencia de estos pacientes, en este sentido, el gastroenterólogo junto con el equipo multidisciplinario es de suma importancia en el manejo clínico de la obesidad y sus complicaciones.

**Palabras clave:** Obesidad, Obesidad y complicaciones intestinales, Trastornos intestinales y obesidad, Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública mundial. No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2020), mais da metade dos adultos apresenta excesso de peso (60,3%, o que representa 96 milhões de pessoas), com prevalência maior no público feminino, com 62,6%, do que no masculino, representado por 57,5% (STOPA SR, et al., 2020).

Fatores genéticos associados ao estilo de vida, principalmente alimentação excessiva de açúcares (sacarose e frutose), utilizados como edulcorantes em alimentos processados e refrigerantes, bem como uma dieta rica em gorduras, associada à falta de atividade física, ocasiona o acúmulo excessivo de gordura corporal e o desenvolvimento da resistência à insulina (RI). A obesidade está correlacionada com alterações hormonais e metabólicas, como RI, diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares, que podem ser fatores associados ao desenvolvimento de uma série de condições gastrointestinais benignas e malignas (YUAN S e SUZANNA CL, 2022).

É notória a importância do trato gastrointestinal no desenvolvimento da obesidade, devido sua contribuição com a absorção de nutrientes, estimulando a produção de hormônios orexígenos e anorexígenos, que por sua vez são essenciais no controle da saciedade. A produção de hormônios intestinais, tais como grelina, colecistocinina e peptídeo YY, afetam a glicemia pós-prandial, bem como o controle do balanço energético positivo, que resulta em obesidade (BARROSO I, et al., 2019).

Alterações nos níveis de adipocinas podem favorecer a glicotoxicidade e a lipotoxicidade que, por sua vez, contribuem para a inflamação e respostas ao estresse celular nos tecidos adiposo, pancreático e hepático, além da esteatose hepática. Alguns dos seus mecanismos subjacentes foram identificados, sendo a hipoadiponectinemia, a inflamação e o estresse oxidativo, fatores importantes para o estabelecimento e progressão da síndrome metabólica (SM). Sabe-se que o papel importante dos adipócitos na progressão da obesidade, nas últimas décadas, tem sido atribuído a adiponectina, um mediador inflamatório essencial no metabolismo glicídico e lipídico, sendo um grande influenciador do risco de desenvolvimento de obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e SM (ARAÚJO MC, et al., 2022; KHALAFI M, et al., 2023).

Além disso, alguns fatores comportamentais, ambientais e hormonais estão relacionados ao aumento dos casos de obesidade e SM (CHAIT A e LAURA JD, 2020). Dentre eles, destacam-se o sedentarismo (RODRIGUES MC, et al., 2021), o tabagismo (KUMAR V, et al., 2022) e a hiperinsulinemia, que aumentam o

risco de doenças de cunho inflamatório e metabólico como, por exemplo, os problemas gastrointestinais, que podem evoluir de forma deletéria caso o paciente não seja tratado de forma holística e correta (YUAN S e SUSANNA CL, 2022; LI X, et al., 2023).

Pensando nisso, existe a necessidade identificar as principais influências da obesidade nas complicações gastrointestinais, bem como nos distúrbios hepáticos, avaliando as suas correlações e agravos na saúde. Além de identificar os caminhos fisiopatológicos que possam facilitar a prevenção, diagnóstico e terapêutica desses pacientes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Tecido adiposo e obesidade

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo e modulador da função imunológica, deixando de ser considerado um repositório inerte de gordura armazenada (ARAÚJO MC, et al., 2022). As principais atividades relacionadas a esse tecido, explicam em partes, a relação entre a obesidade, síndrome metabólica, distúrbios gastrointestinais e doenças cardiovasculares. Também, podemos destacar o papel do tecido adiposo na homeostase do balanço redox e processos inflamatórios, podendo ser um auxiliar na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias (KHALAFI M, et al., 2023).

Enfatiza-se o papel que vem sendo atribuído ao tecido adiposo mesentérico, devido a sua associação recorrente a distúrbios gastrointestinais, que podemos destacar a esteatose hepática, pancreatite aguda, câncer gastrointestinal e doença de Crohn (FRANÇA LM, et al., 2020; KARASKOVA E, et al., 2021).

Alguns autores sugerem que o elo inicial entre a obesidade e distúrbios gastrointestinais podem estar diretamente ligados com a resistência à insulina (CHEN J, et al., 2023). Sabe-se que o acúmulo de gordura intra-abdominal (obesidade central) possui maior relação com várias doenças, quando comparado com a gordura corporal total. Ainda, destacamos que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são utilizadas como padrão-ouro para quantificar a gordura intraperitoneal e determinar a relação cintura-quadril usada em estudos clínicos (BEDRIKOVETSKI S, et al., 2022).

### Relevância do processo hormonal, inflamatório e imunológico na obesidade

Diversos hormônios estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da obesidade, como a insulina, que é sintetizada pelas células  $\beta$ -pancreáticas e que possui ação endócrina (estimulando as células hepáticas) e parácrina (pelo processo de difusão, onde as moléculas atuam em células vizinhas à célula sinalizadora) no metabolismo de carboidratos. Devido a insulina atuar diretamente no metabolismo da glicose, sua função está diretamente relacionada à produção de energia para a manutenção da homeostase do organismo (ARAÚJO MC, et al., 2022).

O aumento da gordura corporal é acompanhado de profundas alterações nas funções fisiológicas, podendo levar a efeitos adversos a saúde, tais como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, dislipidemias, doença renal crônica, certos cânceres, entre outros problemas de saúde. Haja visto que esses estados patológicos estão estritamente associados com o quadro de resistência à insulina e hiperinsulinemia. A resistência à insulina, descrita como o principal elo entre a obesidade e o diabetes mellitus (principalmente DM tipo 2), é uma condição na qual os tecidos periféricos alvo, tais como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, têm uma resposta subnormal aos níveis de insulina circulante, resultando em menor efeito fisiológico desse hormônio, destacando menor captação da glicose (CHEN J, et al., 2023; KHALAFI M, et al., 2023).

Essa resistência à insulina no tecido adiposo, leva à potencialização da lipólise e liberação de ácidos graxos livres (que podem se acumular em órgãos e tecidos como o fígado e músculo), além do aumento da síntese de adipocinas e citocinas, incluindo leptina, adiponectina, resistina e visfatina (ARAÚJO MC, et al., 2022). Além de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleucina-6 (IL-6), dentre outras, aumentando a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS) (KAWAI T, et al., 2021).

As citocinas liberadas no tecido adiposo promovem o acúmulo tecidual e a liberação de metabólitos lipídicos, como as ceramidas, que podem induzir lipotoxicidade (KAWAI T, et al., 2021). Diversos fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional, dentre eles a microhipóxia, estresse do retículo endoplasmático e, mais recentemente descrito, ácidos graxos saturados, um mecanismo dependente da ativação de receptor do tipo *toll*.

Com a hipertrofia dos adipócitos, o tecido adiposo torna-se hipoperfundido, o que cria áreas de microhipóxia, ativando as vias do fator de transcrição nuclear, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação, com maior liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos para o tecido (CHAIT A, et al., 2020; ARAÚJO MC, et al., 2022)

Os macrófagos residentes no tecido adiposo têm sua polarização mediada pelo hormônio PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, do inglês), secretado pelos adipócitos, em macrófagos do tipo M1 (considerados pró-inflamatórios). O influxo desses fagócitos no tecido adiposo, que se encontra aumentada no estresse oxidativo, é o principal responsável pela liberação de mediadores ligados à RI (como TNF- $\alpha$  e IL-6), além de outros fatores como CCL-2 (quimiocina CC ligante-2), Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), resistina e reativos derivados do óxido nítrico. Linfócitos que, assim como macrófagos, estão presentes em maiores quantidades no tecido adiposo de pessoas obesas, desempenham importante papel na polarização desses fagócitos, através da liberação de IL-4, IL-5 e IL-13, além de interferon-gama (IF- $\gamma$ ) e IL-17 (LI X, et al., 2023).

### **Obesidade e complicações gastrointestinais**

A fisiopatologia da obesidade tem sido um fator chave em compreender a sua relação com diversos tipos de doenças. Já foi evidenciado que a obesidade possui relação com doenças gastrointestinais, como diarreia, doença celíaca, doença de Crohn, esofagite e doenças hepáticas (cálculos hepáticos e doença hepática gordurosa não alcoólica) (MARCUS C, et al., 2022; MASSIRONI S, et al., 2023). Somado a isso, já foi demonstrado que a adiposidade, diabetes mellitus e determinados fatores de estilo de vida estão associados à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (YUAN S e SUSANNA CL, 2022).

O estado de inflamação tecidual, conhecido como lipo-inflamação, libera na circulação fatores inflamatórios que podem migrar para outros tecidos, gerando alterações neles e dando origem a um quadro inflamatório sistêmico de baixo grau. Ao passo de alterar a angiogênese, representando um cenário de hipóxia e alteração da matriz extracelular (fibrose) inflamatória, agravando ainda mais o quadro (MASSIRONI S, et al., 2023). Também, a obesidade é considerada um fator de risco significativo no desenvolvimento de esofagite de refluxo e cálculos biliares (FRANÇA LM, et al., 2020; ZHAN J, et al., 2022)

Os órgãos que fazem parte do sistema gastrointestinal, como esôfago, estômago, intestino e fígado, sofrem de forma mais acentuada com as alterações químicas e celulares que ocorrem em pacientes obesos (CROOKS B, et al., 2021). O tempo de trânsito esofágico é prolongado significativamente em indivíduos com obesidade, em comparação com indivíduos magros, e essas alterações podem ser atribuídas ao aumento da resistência da junção gástrica, gastroesofágica e pressão intra-abdominal (ALEMAN R, et al., 2021).

A obesidade está associada à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e suas complicações, incluindo esofagite de refluxo, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago. Estas associações têm sido atribuídas ao efeito mecânico da gordura abdominal no aumento da pressão intra-abdominal, promovendo assim o refluxo gastroesofágico e causando perturbação dos mecanismos antirrefluxo na junção esofagogástrica. Sugere-se, ainda, que o tecido adiposo visceral produz numerosas citocinas que podem causar inflamação esofágica e prejudicar a integridade da barreira da mucosa esofágica através de mecanismos independentes de refluxo que tornam a mucosa esofágica especialmente suscetível a lesões induzidas pela DRGE (PARIS S, et al., 2021).

Outros fatores podem predispor o refluxo gastroesofágico e suas complicações, incluindo um comprimento reduzido da porção intra-abdominal do esfíncter esofágico inferior e disfunção peristáltica do esôfago. Sendo que, somado a isso, a obesidade também resulta em aumento da exposição ácida esofágica, agravando ainda mais essa disfunção (CROOKS B, et al., 2021; LI X, et al., 2023).



Outro órgão fortemente acometido é o estômago, onde sua fisiologia gástrica está comprometida em pacientes obesos. Contudo, ainda não existem evidências suficientes para comprovar se as anormalidades da função gástrica são a causa ou consequência da obesidade, a qual está associada a sintomas que podem surgir no estômago, como dor abdominal superior, náuseas, vômitos, ânsia de vômito e gastrite (BOURAS E, et al., 2022).

Diversos hormônios, enzimas e citocinas são estimuladas pelo sistema gastrointestinal. Um dos principais órgãos responsáveis pela produção desses mediadores do comportamento hedônico, metabólico e inflamatório é o intestino delgado, que possui a capacidade de absorção de nutrientes, podendo se adaptar de acordo com a ingestão do indivíduo (CROOKS B, et al., 2021; ARAÚJO MC, et al., 2022).

O aumento da absorção de glicose no intestino proximal pode predispor à obesidade e diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), evidenciando a relação da via endócrina com a via gastrointestinal (IATCU CO, et al., 2021).

Vale enfatizar que a obesidade pode ocasionar distúrbios leves, porém crônicos, como a prevalência de diarreia em pessoas obesas que é maior em comparação com pessoas de peso normal (KAWAI T, et al., 2021).

Além disso, a diarreia é relatada como um dos sintomas frequentes associados a obesidade, afetando fortemente a qualidade de vida e a saúde do indivíduo, chegando a um percentual de 30%. Apesar disso, estudos clínicos com essa temática ainda são escassos. Portanto, na maioria dos casos, a diarreia é tratada de forma isolada e não focada no problema central (LINGHU E, 2022). Já foi demonstrado que o microbioma intestinal pode influenciar diretamente no desenvolvimento da obesidade, e que certas alterações estão associadas à obesidade e a DM2, sendo um fator determinante na adesão ou não de novas dietas (ARON-WISNEWSKY J, et al., 2020).

A diversidade da microbiota intestinal é outro fator importante relacionado à obesidade, sendo que, a maioria dos estudos mostrou que a diversidade e a riqueza do microbioma intestinal são reduzidas em indivíduos obesos. Ainda, a disbiose da microbiota intestinal interfere diretamente no aumento da absorção de energia do hospedeiro, aumentando o apetite central e armazenamento de gordura, contribuindo para a inflamação crônica e desregulando o ritmo circadiano (LIU BN, et al., 2021).

Evidências mostraram que a desregulação da microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento e progressão da DHGNA, através do eixo fígado-intestino. Diante disso, os probióticos surgem como uma terapia potencial por sua capacidade de modular a microbiota intestinal, atuando em modificações deletérias (superdesenvolvimento de bactérias intestinais, aumento da permeabilidade intestinal, endotoxemia, sinalização de TLR4 e ativação de vias pró-inflamatórias hepáticas). Demonstrou-se que os probióticos revertem algumas dessas alterações, contribuem para melhorar os níveis séricos de aminotransferases e a esteatose hepática. Os probióticos podem ser uma via de tratamento prática para a DHGNA (SHIN J-H, et al., 2017).

Pacientes obesos também são acometidos com uma maior incidência de constipação, como foi mostrado em crianças (MARCUS C, et al., 2022). Em pacientes com obesidade crônica foi evidenciado casos de câncer de cólon, sugerindo a obesidade como fator de risco (SCHLOTTMANN F, et al., 2020). Com o intuito de identificar a relação da obesidade abdominal, relação cintura e quadril, com o câncer colorretal, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise, onde foram incluídos dezenove estudos de coorte prospectivos e, ao final, observou-se que o maior índice abdominal e relação cintura e quadril foram significativamente associados ao aumento do risco de câncer colorretal (DONG Y, et al., 2017).

### **Obesidade e distúrbios hepáticos**

O fígado é imprescindível para a regulação de nutrientes, logo a obesidade está diretamente associada às doenças hepáticas, como esteatose e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), sendo esta considerada como a maior causa da morbimortalidade dentre as doenças hepáticas. A RI é considerada um fator chave nesse processo, pois desencadeia vias de sinalização envolvidas na amplificação da inflamação (como as das proteínas mTOR e quinase C) (FRANÇA LM, et al., 2020).

Estudos apresentam que populações de risco, como aquelas com diabetes mellitus ou síndrome metabólica coexistente, apresentam taxas significativamente mais altas de DHGNA, chegando até 70%. Além disso, podemos ressaltar que a obesidade, juntamente com a DHGNA, também podem ser um fator de risco no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Em contrapartida, já foi demonstrado que esses danos podem ser evitados ou regredir com a modificação dietética e comportamental, refletindo na perda de peso corporal e para a melhoria das doenças hepáticas e gastrointestinais relacionadas à obesidade (MORSALI M, et al., 2021; SOHN W, et al., 2021). Sugere-se fortemente a ligação da doença hepática gordurosa não alcoólica como uma das principais causas de doença hepática no mundo (FRANÇA LM, et al., 2020). Além disso, acredita-se que a obesidade seja um aspecto determinante no desenvolvimento dessa patologia. Em contrapartida, já existem estudos que demonstraram que, indivíduos obesos, não obesos e magros apresentavam comorbidades hepáticas e não hepáticas substanciais a longo prazo, podendo sugerir que a obesidade não deve ser o único critério para o rastreamento da DHGNA (YE Q, et al., 2020).

### Receptores nucleares e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

Os receptores nucleares (RN) são reguladores transcricionais do metabolismo. Dentre os RNs podemos destacar aqueles que possuem papéis essenciais no desenvolvimento e progressão da DHGNA, como os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), o receptor gama coativador-1 $\alpha$  ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ), o receptor X do fígado (LXR) e o receptor farnesóide X (FXR), de acordo como é possível observar na **Figura 1** (QIU Y-Y, et al., 2023). Os PPARs fazem parte do vasto grupo de RNs, subdivididos em PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/\delta$  e PPAR- $\gamma$ , e desempenham um papel fundamental na regulação do crescimento e diferenciação celular, no metabolismo e inflamação. O PPAR- $\alpha$  é altamente expresso no fígado, rins e músculos, enquanto o PPAR- $\gamma$  está presente principalmente no tecido adiposo e o PPAR- $\beta/\delta$  parece ser expresso universalmente. Fisiologicamente, o PPAR- $\alpha$  promove a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos nos hepatócitos e exerce atividade hipolipemiante, enquanto o PPAR- $\gamma$  promove a diferenciação dos adipócitos, o armazenamento de triglicerídeos e tem atividade sensibilizadora da insulina, protegendo os tecidos não adiposos contra a deposição excessiva de gordura e aumentando secreção de adiponectina. O PPAR- $\beta/\delta$  estimula a glicólise, inibe a gliconeogênese no fígado, promove a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos no músculo e desempenha um papel anti-inflamatório (BALLESTRI S, et al., 2016).

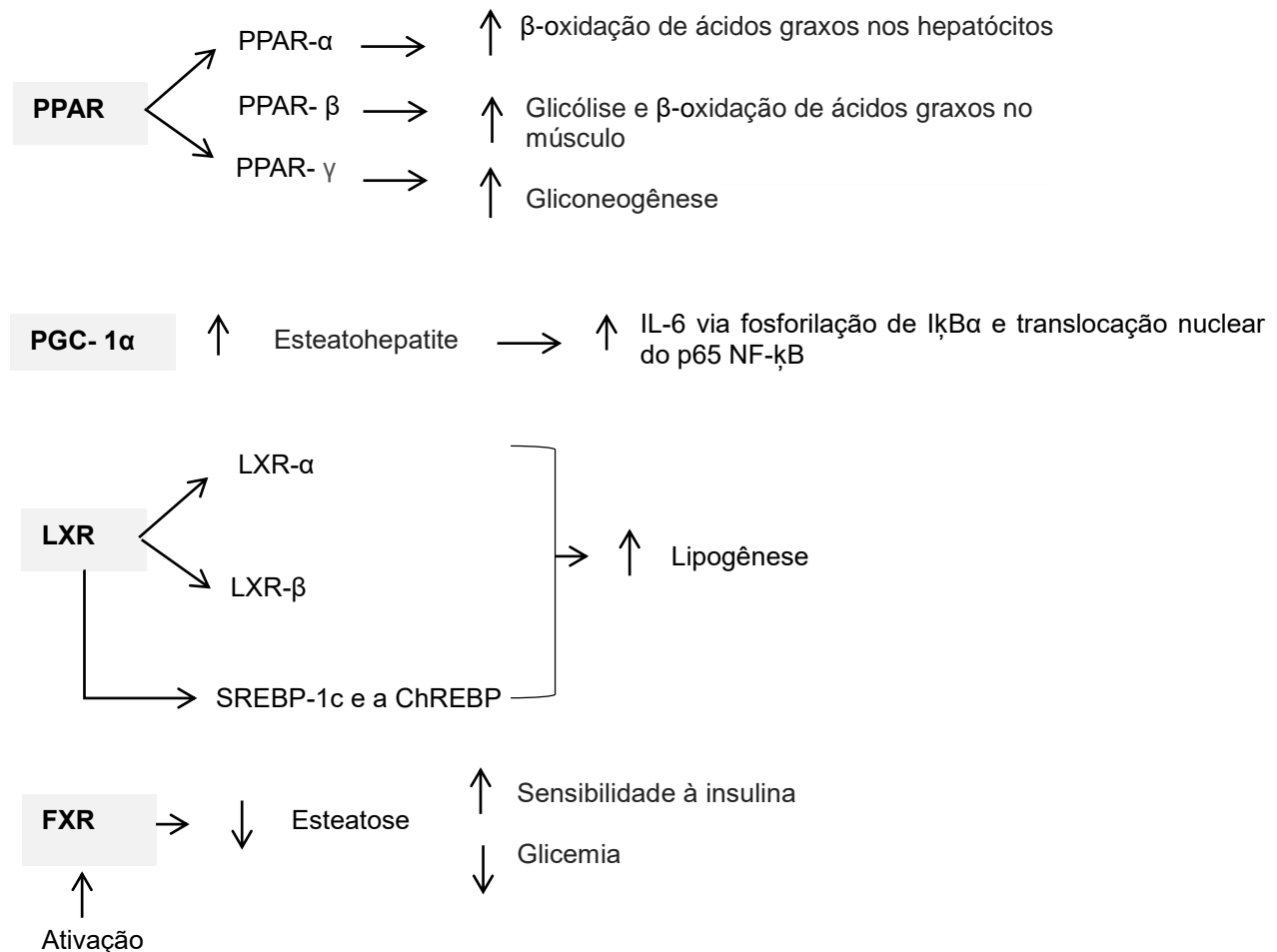
PGC-1 $\alpha$  regula a expressão de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e seu papel na esteatose hepática está bem estabelecido. Nosso grupo mostrou que camundongos C57Black/6 alimentados com dieta rica em gordura levam à esteatohepatite não alcoólica com consequente redução na expressão e no conteúdo proteico da PGC-1 $\alpha$  hepática, e um aumento acentuado na translocação nuclear de p65 NF- $\kappa$ B. Mostramos também que células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano tratadas com ácido linoléico apresentaram expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e diminuição da expressão de PGC-1 $\alpha$ . O conteúdo knockdown de PGC-1 $\alpha$  nessas mesmas células causou um aumento na expressão e liberação de IL-6 através do aumento da fosforilação de I $\kappa$ B $\alpha$  e subsequente aumento na translocação nuclear de p65 NF- $\kappa$ B. Assim, demonstramos que uma dieta rica em gordura induz inflamação hepática ao inibir a expressão de PGC-1 $\alpha$  via NF- $\kappa$ B (BARROSO WA, et al., 2017).

O grupo LXRs, representado por LXR- $\alpha$  e LXR- $\beta$ , no tecido hepático, atua como sensor lipídico, participa na regulação da expressão de genes-chave que modulam o metabolismo do colesterol e dos ácidos graxos no eixo intestino-fígado e no controle da inflamação e imunidade que influenciam a NAFLD. O LXR- $\alpha$  é altamente expresso no fígado, intestino, rim e tecidos adiposos, enquanto o LXR- $\beta$  apresenta uma expressão geral. O LXR- $\alpha$  é proeminente na esteatose hepática porque induz a lipogênese e seus agonistas induzem esteatose e hipertrigliceridemia, desempenhando um papel importante no desenvolvimento da DHGNA (BALLESTRI S, et al., 2016; GAO W-Y, et al., 2021; KIM H, et al., 2023).

Também foi demonstrado que o LXR controla a expressão de dois fatores de transcrição envolvidos na lipogênese: SREBP-1c e ChREBP. Atuam no controle da síntese de ácidos graxos hepáticos e, portanto, no acúmulo de triglicerídeos. Os medicamentos que visam a ativação do LXR apresentam grande potencial para o tratamento de várias doenças, mas também foi observado que a inibição hepática específica do LXR pode ser uma estratégia eficiente para reduzir a lipogênese e prevenir a DHGNA (GAO W-Y, et al., 2021).

O FXR é expresso principalmente no fígado e no intestino, sua ativação é considerada benéfica na sensibilidade à insulina e na glicemia no diabetes e na DHGNA. Paradoxalmente, a deficiência ou antagonismo de FXR no intestino mostra melhora na obesidade, resistência à insulina e DHGNA. Assim, o papel e o mecanismo do FXR na regulação do metabolismo lipídico, da glicose e da DHGNA são controversos e não completamente compreendidos (BALLESTRI S, et al., 2016; PATHAK P, et al., 2017).

**Figura 1 –** Fatores de transcrição envolvidos na patogênese da DHGNA.



**Fonte:** Santos DL, et al., 2024. Fundamentado em: Ballestri S, et al., 2016; Barroso WA, et al., 2017; Pathak P, et al., 2017; Gao W-Y, et al., 2021; Qiu Y-Y, et al., 2023; Kim H, et al., 2023.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças gastrointestinais e hepáticas, bem como suas complicações, tornam-se mais acentuadas com a obesidade, apresentando uma alta prevalência de refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva, esôfago de Barrett, gastrite erosiva, disbiose, diarreia, doença hepática gordurosa não alcoólica e até mesmo câncer gástrico. Fatores ambientais, genéticos, nutricionais e imunológicos apresentaram uma forte relação com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento dessas doenças. Intervenções dietéticas, associadas a mudanças no estilo de vida, podem ser responsáveis pela redução dessas patologias. Ainda, as intervenções e diagnóstico precoce refletem positivamente na sobrevida desses pacientes. Nesse sentido, o gastroenterologista, juntamente com a equipe interdisciplinar, possui extrema importância no manejo clínico da obesidade e de suas complicações. Ainda, podemos observar a importância do desenvolvimento de pesquisas na área de gastroenterologia, com uma equipe interdisciplinar, para a investigação dos mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, rastreamento medicamentoso e manejo clínico desses pacientes.

**REFERÊNCIAS**

1. ALEMAN R, et al. De novo gastroesophageal reflux disease esophageal surgery in bariatrics: a literature review and analysis of the current treatment options. *Annals of Translational Medicine*, 2021; 9(10).
2. ARAÚJO MC, et al. An overview of the TRP-oxidative stress axis in metabolic syndrome: Insights for novel therapeutic approaches. *Cells*, 2022; 11(8): 1292.
3. ARON-WISNEWSKY J, et al. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*, 2021; 160(2): 573-599.
4. BALLESTRI S, et al. The role of nuclear receptors in the pathophysiology, natural course, and drug treatment of NAFLD in humans. *Adv Ther*, 2016; 33(3): 291-319.
5. BARROSO I, et al. The Genetic Basis of Metabolic Disease. *Cell*, 2019; 177: 146-161.
6. BARROSO WA, et al. High-fat diet inhibits PGC-1 $\alpha$  suppressive effect on NF $\kappa$ B signaling in hepatocytes. *Eur J Nutr*, 2017; 57(5): 1891-1900.
7. BEDRIKOVETSKI S, et al. Artificial intelligence for body composition and sarcopenia evaluation on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*, 2022; 149: 110218.
8. BOURAS E, et al. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. *Nutrients*, 2022; 14(9): 1764.
9. CHAIT A, LAURA JD. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2020; 7(22).
10. CHEN J, et al. Gastrointestinal Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glycemic Homeostasis: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*, 2023; 46(4): 828-835.
11. CROOKS B, et al. Appetite, the enteroendocrine system, gastrointestinal disease and obesity. *Proc Nutr Soc*, 2021; 80(1) :50-58.
12. DONG Y, et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Bioscience reports*, 2017; 37(6): BSR20170945.
13. FRANÇA LM, et al. post-weaning exposure to high-sucrose diet induces early non-alcoholic fatty liver disease onset and progression in male mice: role of dysfunctional white adipose tissue. *Journal of developmental origins of health and disease*, 2020; 11(5): 509-520.
14. GAO W-Y, et al. Tanshinone IIA Downregulates Lipogenic Gene Expression and Attenuates Lipid Accumulation through the Modulation of LXR $\alpha$ /SREBP1 Pathway in HepG2 Cells. *Biomedicines*. 2021; 9(3): 326.
15. IATCU CO, et al. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 2021; 14(1): 166.
16. KARASKOVA E, et al. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(8): 4226.
17. KAWAI T, et al. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021; 320(3): C375-C391.
18. KHALAFI, M, et al. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals who are overweight and those with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 2023; 14(1): 128.
19. KIM H, et al. Targeting Liver X Receptors for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*, 2023; 12(9): 1292.
20. KUMAR V, et al. Biogenic phytochemicals modulating obesity: From molecular mechanism to preventive and therapeutic approaches. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022; 1.
21. LAUBY-SECRETAN B, et al. Obésité et cancer [Obesity and Cancer]. *Bull Cancer*, 2019; 106(7-8): 635-646.
22. LI X, et al. New insights into the role of dietary triglyceride absorption in obesity and metabolic diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 2023; 14: 1097835.
23. LINGHU E. Obesity and chronic diarrhea: a new syndrome?. *Chinese Medical Journal*, 2022; 135(15): 1806-1807.
24. LIU BING-NAN, et al. Gut microbiota in obesity. *World journal of gastroenterology*, 2021; 27: 3837-3850.



25. MARCUS C, et al. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med.* 2022; 292(6): 870-891.
26. MASSIRONI S, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8(6): 579-590.
27. MORSALI M, et al. Diet Therapeutics Interventions for Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Res Health Sci.* 2021; 21(3): e00521.
28. PARIS S, et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021; 321(3): G335-G343.
29. PATHAK P, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 Crosstalk to regulate Bile Acid Synthesis and Hepatic Metabolism. *J Biol Chem:jbc,* 2017; M117: 784322.
30. QIU Y-Y, et al. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res.* 2023; 192: 106786.
31. RODRIGUES MC, et al. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em população vulnerável do norte do Brasil: um estudo transversal. *Journal of Human Growth and Development,* 2021; 31(2): 291.
32. SCHLOTTMANN F, et al. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14(6): 425-433.
33. SHIN J-H, et al. Amelioration of obesity-related characteristics by a probiotic formulation in a high-fat diet-induced obese rat model. *Eur J Nutr,* 2017; 1-10.
34. SOHN W, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2021; 27(1): 157-174.
35. STOPA SR, et al. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: histórico, métodos e perspectivas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde,* 2020; 29: e2020315.
36. WANG Q e WU H. T cells in adipose tissue: critical players in immunometabolism. *Frontiers in immunology,* 2018; 9: 2509.
37. YE Q, et al. "Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis." *The lancet. Gastroenterology & hepatology,* 2020; 5(8): 739-752.
38. YUAN S e SUSANNA CL. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *European journal of epidemiology,* 2022; 37(7): 747-754.
39. ZHAN J, et al. Abdominal obesity increases the risk of reflux esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2022; 57(2): 131-142.