



ARTIGO DE REVISÃO

Obesidade infantil: um olhar ecológico

Roseli Oselka Saccardo Sarni ^{a,b}, Cristiane Kochi ^c, Fabíola Isabel Suano-Souza ^{a,b,*}

^a Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Departamento de Pediatria, Santo André, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^c Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Interna-Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 8 de setembro de 2021; aceito em 6 de outubro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade infantil;
Alimentos
ultraprocessados;
Epigenética;
Sedentarismo;
Desreguladores
endócrinos;
Microbiota

Resumo

Objetivo: Descrever a participação do ambiente na epidemia de obesidade infantil, uma vez que a obesidade infantil representa hoje um grande desafio, com elevada prevalência no mundo todo, incluindo o Brasil.

Fonte dos dados: Levantamento de artigos dos últimos 10 anos no PubMed avaliando a interface entre o meio ambiente e a obesidade infantil.

Síntese dos dados: Estudos recentes mostram que o ambiente tem grande importância na etiopatogenia da obesidade e suas comorbidades. Assim fatores como poluição atmosférica, exposição a substâncias químicas que interferem no metabolismo, consumo excessivo de alimentos industrializados ultra processados, alterações na microbiota intestinal e sedentarismo estão associados ao aumento da obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações no metabolismo lipídico. Esses fatores têm maior impacto em algumas fases da vida, como os mil dias, por afetarem a expressão de genes que atuam no controle da adipogênese, do gasto energético e dos mecanismos de controle da fome/saciedade.

Conclusões: Deve-se levar em consideração os aspectos ambientais na prevenção e tratamento da obesidade infantil, tanto do ponto de vista individual, quanto populacional, com políticas de saúde pública adequadas e abrangentes.

2255-5536/© 2021 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Em 2019, cerca de 38,2 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade no mundo. Antes

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.10.002>

* Autor para correspondência.

E-mail: suano.souza@unifesp.br (F.I. Suano-Souza).

considerado um problema de países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade estão aumentando em países de baixa e média renda, especialmente em áreas urbanas. Na África, o número de crianças menores de 5 anos com excesso de peso aumentou quase 24% desde 2000. No Brasil, a obesidade na faixa etária de 5 a 9 anos de idade atinge 17,6% e 12,4% das meninas e meninos, respectivamente. Nessa faixa etária, cerca de um terço das crianças apresentam excesso de peso, um sinal de alerta para o risco de obesidade ainda na infância. A obesidade amea-

ça desfazer os ganhos que foram adquiridos na expectativa de vida nos últimos dois séculos e se tornou um dos mais importantes desafios de saúde global do século 21.¹

Todo esse cenário parece ter sido agravado durante a pandemia do COVID-19. Estudo recente analisou os registros eletrônicos de saúde de 191.509 indivíduos americanos entre 5 e 17 anos, coletados no período de março de 2019 a janeiro de 2021. Os pesquisadores constataram aumento de sobrepeso e obesidade especialmente em crianças entre 5 e 11 anos de idade, cujo percentual aumentou 8,7% durante a pandemia. Atualmente, 45,7% das crianças dessa faixa etária estão acima do peso ideal. Entre os adolescentes de 12 a 15 anos, o sobrepeso aumentou cerca de 5,2%, em comparação com o período antes da pandemia, e entre os indivíduos de 16 a 17 anos, o aumento foi de 3,1%.²

O aumento na prevalência de excesso de peso em crianças tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas, como obesidade na idade adulta, problemas de saúde mental, diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. O ambiente obesogênico, um dos responsáveis pelo aumento nas taxas de obesidade em crianças e adolescentes, é definido como a “soma das influências que o entorno, as oportunidades ou as condições de vida exercem na promoção da obesidade em indivíduos e populações”. Fatores ambientais modificáveis manifestam-se com efeito indireto no comportamento alimentar e na atividade física do indivíduo.³

Embora publicações prévias geralmente abordassem fatores associados de caráter individual, como conhecimento, motivação e, também os fatores genéticos, estudos epidemiológicos mais recentes colocam a obesidade em um contexto socioecológico mais amplo e complexo, em que o ambiente também desempenha um papel primordial na formação de comportamentos individuais, enfatizando a importância de ações intersetoriais.

Os mecanismos que explicam as associações entre as múltiplas exposições urbanas e o desenvolvimento da obesidade infantil ainda são mal compreendidos. A poluição do ar pode interferir em mecanismos moleculares que participam da patogênese da obesidade. O ruído tem sido associado à privação do sono e aumento na produção de hormônios relacionados ao estresse. Espaços verdes, ambientes construídos e a circulação de veículos podem determinar parcialmente os níveis de poluição do ar e ruído e, por sua vez, influenciar na prevalência de excesso de peso. Além disso, o ambiente urbano pode modular vários comportamentos relacionados ao peso, incluindo fatores de risco de obesidade bem estabelecidos, como dieta, atividade física, comportamento sedentário, duração do sono e o bem-estar. A interrelação entre todos os fatores mencionados evidencia a complexidade dos mecanismos envolvidos e o desafio das propostas de intervenção.

Revisão sistemática e metanálise mostraram forte associação entre a poluição do ar e a obesidade na faixa etária pediátrica, por meio de mecanismos biológicos e comportamentais,⁴ enquanto maior disponibilidade e exposição a espaços verdes têm sido associadas a níveis aumentados de atividade física e de horas de sono.⁵ Uma melhor compreensão das associações entre exposições urbanas com comportamentos relacionados ao excesso de peso é essencial para o desenvolvimento de estratégias efetivas de promoção à saúde na

comunidade, mas há poucos estudos sobre o tema em crianças, em especial em nosso meio.⁶

No Brasil, a portaria GM/MS nº 1862 de 10 de agosto de 2021 instituiu a *Estratégia Nacional para Prevenção e Atenção à Obesidade Infantil*, com o objetivo de deter o avanço da obesidade e contribuir para a melhoria da saúde e da nutrição das crianças. Entre as ações, o Ministério da Saúde lançou uma campanha de prevenção à obesidade infantil com o lema: “Vamos prevenir a obesidade infantil: 1,2,3 e já!”. A ação reforça a necessidade de incentivar crianças a adotarem uma alimentação saudável aliada à prática de atividades físicas. Foi lançado também esse ano o *Guia de Atividade Física para a População Brasileira* para apoiar os gestores e profissionais de saúde no estímulo a esse hábito.⁷

Revisão sistemática e metanálise recente foi realizada com o objetivo de identificar as intervenções que estão sendo realizadas nos municípios para reduzir a prevalência da obesidade, e, assim, fornecer recomendações que possam ser úteis para acadêmicos, formuladores de políticas públicas, lideranças políticas e do sistema de saúde na formulação de estratégias de prevenção e combate à obesidade. As publicações foram predominantemente provenientes dos EUA e mostraram que intervenções em vários níveis e componentes, em nível individual, comunitário e regional, feitas simultaneamente e em conjunto, são necessárias para lidar com a obesidade. Os autores enfatizaram que tais estratégias serão benéficas também para o meio ambiente e que farão com que a saúde do indivíduo e do planeta sejam consideradas como uma só.⁸

Por fim, cabe uma reflexão: quando se pensa nas causas da obesidade, logo vem à mente uma alimentação inadequada associada à falta de prática de atividade física. Desse modo, parece lógico para muitos tratar os indivíduos com obesidade como desmotivados para a adoção de hábitos de vida saudáveis. Nesse olhar individualizado, simplificado e por vezes estigmatizante, não se considera sua etiologia complexa e multifatorial, o que envolve uma profunda relação com a maneira como o ambiente socioecológico está estruturado.

Epigenética, meio ambiente e obesidade (foco nos primeiros mil dias de vida)

No início da vida, representado pelo período intrauterino e primeiros anos de vida, as células, tecidos, órgãos e sistemas são imaturos e apresentam maior plasticidade, e por isso, são mais suscetíveis às influências do ambiente e de fatores nutricionais no seu desenvolvimento e amadurecimento.⁹

O expossoma pode ser conceituado como a exposição cumulativa que um organismo pode sofrer desde o nascimento até sua morte, com impacto na saúde ou no desenvolvimento de doenças. Essa exposição pode ter origem endógena (p. ex. infecções e estresse psicológico) ou exógena (p.ex. poluição e tabagismo). Algumas dessas exposições podem levar o organismo a respostas como alterações epigenéticas secundárias a fatores ambientais e nutricionais; portanto, o expossoma pode relacionar-se ao risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis como a obesidade.

O ambiente e fatores nutricionais podem modificar o expossoma por meio da mudança permanente das estruturas, aceleração do envelhecimento celular e modificação da expressão gênica (fatores epigenéticos).

Os fatores epigenéticos envolvem a metilação de DNA, acetilação de histonas e a presença dos micro-RNAs. Eles interferem na transcrição e tradução do DNA de maneira complexa e dinâmica, aumentando ou reduzindo a expressão gênica. O principal alvo dos fatores epigenéticos são as ilhas CpG, que são regiões localizadas próximo à região promotora dos genes.¹⁰

A metilação de DNA acontece quando um grupo metil é incorporado à estrutura de um ou vários genes. Genes metilados e hipometilados têm a sua expressão silenciada e aumentada, respectivamente. As histonas são estruturas nas quais o DNA é enrolado e compactado. Quando estão sob a forma deacetilada (agrupada), há maior dificuldade na transcrição do DNA; na conformação acetilada (relaxadas), a fita de DNA fica mais exposta e, portanto, pode ser mais facilmente transcrita. Os micro-RNAs são pequenos RNAs (21 a 24 nucleotídeos) que influenciam na tradução do RNA mensageiro e, portanto, na síntese proteica¹⁰ (fig. 1).

Durante a gestação, condição nutricional (desnutrição e obesidade), doenças (diabetes e hipertensão), infecções, exposição a fatores químicos (tabaco, dioxinas, pesticidas, bisfenol A e arsênico) e estresse influenciam no risco de obesidade dos filhos, por meio de fatores epigenéticos.¹⁰ O tabagismo e a obesidade paterna também se relacionam com marcadores epigenéticos nas células germinativas que aumentam o risco de obesidade da prole ao longo da vida.¹¹

Publicações relacionadas à coorte da Fome na Holanda (*Dutch Hunger Winter Cohort*) descrevem as repercussões da desnutrição aguda durante a gestação sobre a saúde da prole (filhos e netos), em longo prazo. Os filhos de mulheres desnutridas no início da gestação apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e alguns tipos de cânceres; por sua vez, os netos do sexo masculino das mulheres que passaram fome no final da gestação apresentaram maior risco de obesidade, principalmente perivisceral.¹²

Parte desses achados da *Dutch Hunger Winter Cohort* pode ser atribuído a fatores epigenéticos. Indivíduos que foram expostos à fome no período intrauterino tiveram, quase seis décadas depois, redução na metilação do DNA do gene da *insulin-like growth factor 2* (IGF-2) - importante mediador da proliferação, crescimento e diferenciação celular - em comparação com irmãos não expostos, de mesmo sexo.¹³

O *UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial* (UPBEAT-Trial) é um ensaio clínico com mais de 1.500 gestantes obesas do Reino Unido que foram randomicamente alocadas em dois grupos. O grupo controle recebia as orientações tradicionais do pré-natal proposto pelo NHS (*National Health System* - Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido), e o grupo intervenção era submetido a oito encontros presenciais que envol-

veram estratégias sistematizadas de orientação nutricional, estímulo à prática de atividade física e à melhora do estilo de vida. Os autores acompanharam as mulheres desde o início da gestação até o parto e continuaram seguindo seus filhos.¹⁴ Nesse estudo, as mulheres do grupo intervenção adotaram hábitos alimentares e estilo de vida mais adequados e ganharam 0,55 kg a menos de peso durante a gestação em comparação às do grupo controle.¹⁴ Os filhos de mulheres do grupo intervenção também tiveram menor adiposidade aos 6 meses de vida. Esse efeito protetor foi maior no grupo de lactentes amamentados.¹⁵

No UPBEAT, as oscilações glicêmicas maternas durante a gestação associaram-se a modificações significativas no epigenoma dos recém-nascidos de maneira diferente no grupo intervenção e controle, sugerindo que as mudanças no estilo de vida, alimentação e atividade física influenciaram nos marcadores epigenéticos dos filhos. Tais achados abrem uma perspectiva positiva sobre a possibilidade de intervenções baseadas em educação e mudança de estilo de vida que levem à modificação do curso de doenças crônicas não transmissíveis, por meio de fatores epigenéticos, em filhos de mulheres de grupos de risco, como gestantes obesas.¹⁶

A alimentação e o crescimento pós-natal também interferem no risco de obesidade ao longo da vida,¹⁷ e sabe-se que essa associação também se dá, pelo menos em parte, por meio de fatores epigenéticos já descritos em estudos em humanos. No estudo de coorte ALSPAC (*UK Avon Longitudinal study of Parents and Children*), os autores identificaram que o ganho de peso excessivo no primeiro ano de vida (variação do escore z do peso para a idade > 0,67) associou-se com maior metilação (1%) em duas ilhas CpG cg01379158 (NT5M) e cg11531579 (CHFR), até a idade de 7 anos. A metilação da ilha cg11531579 (CHFR) associou-se também com persistência do sobrepeso/obesidade na adolescência.¹⁸

A prática do aleitamento materno é um dos fatores relacionados à proteção contra obesidade ao longo da vida. Revisão sistemática descreveu que a amamentação se associa com redução de cerca de 25% no risco do excesso de peso na vida adulta.¹⁹ Alguns dos mecanismos propostos que explicam essa relação são a composição do leite materno que se adapta às necessidades do lactente, inclusive em aspectos relacionados à quantidade de nutrientes, a presença de adipocinas, como leptina, que influenciam no centro de fome/saciedade hipotalâmico, à maneira como o lactente esvazia a mama (mais lentamente em comparação à oferta de leite na mamadeira), autorregulação do apetite e, mais recentemente, também foram descritos fatores epigenéticos nesse processo.

A amamentação influencia a expressão de vários genes por meio da metilação do DNA e pela presença de inúmeros micro-RNAs no leite materno. Esses micro-RNAs são espécie-específicos e atuam sobre o gasto energético, sistema imunológico, resposta inflamatória e no amadurecimento do trato gastrointestinal.²⁰

Estudo de coorte comparou a influência do aleitamento materno na metilação do DNA em lactentes amamentados exclusivamente, de maneira parcial ou em uso exclusivo de fórmulas infantis. Os autores mostraram que a amamentação exclusiva até 4 a 6 meses de vida associava-se com maior percentual e diversidade de metilação do DNA, entre o nascimento e 10 anos de idade.²¹

Em outra publicação, os autores avaliaram o impacto da obesidade materna sobre a quantidade de seis micro-RNAs no leite

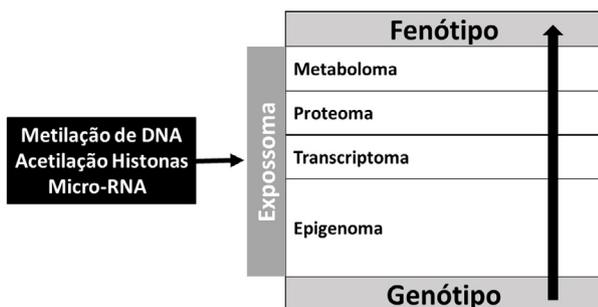


Figura 1 Esquema representativo do exossoma.

humano que sabidamente estão envolvidos na adipogênese e metabolismo de glicose (miR-148a, miR-30b, miR-29a, miR-29b, miR-let-7a and miR-32). A quantidade de miR-148a e miR-30b foi, respectivamente, 30% e 42% inferior no leite materno em mulheres com sobrepeso/obesidade em comparação àquela com IMC normal, no primeiro mês de lactação. A quantidade de miR-148a e miR-30b associou-se de maneira positiva e negativa, respectivamente, com o peso, percentual de massa gorda e massa magra do lactente com 1 mês de vida - o que comprova que a condição nutricional materna exerce influência no peso e composição corporal do lactente por meio de fatores epigenéticos.²²

No Brasil, cerca de 15%, 30% e 60% dos lactentes, crianças/adolescentes e população adulta apresentam sobrepeso/obesidade. Além disso, menos de 50% das crianças são amamentadas exclusivamente até os 6 meses de vida. Nessa perspectiva e frente ao conhecimento atual, a promoção à saúde e o cuidado integrado da mulher e da criança envolvendo alimentação saudável, atividade física, vigilância da condição nutricional e o estímulo à promoção do aleitamento materno tornam-se pontos centrais para a redução do risco de excesso de peso para essa e as próximas gerações.

Alimentação e riscos à saúde: alimentos *in natura* e ultraprocessados

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) recomendam há mais de 20 anos que os governos elaborem guias alimentares. Afinal, as pessoas consomem alimentos, e não nutrientes específicos. Esses guias devem, em última instância, orientar e estimular as pessoas a adotar estilos de vida mais saudáveis e a fazer escolhas alimentares mais adequadas. Assim, os guias alimentares são uma tecnologia de saúde essencial para a melhora dos padrões de alimentação e nutrição e a promoção de saúde das populações.

O *Guia Alimentar para a População Brasileira*, um dos mais avançados, utiliza como parâmetro a classificação NOVA, que organiza os alimentos segundo o propósito e a extensão do processamento - e não de acordo com o tipo de nutriente predominante no alimento.²³ Na classificação NOVA, os alimentos são categorizados em quatro grupos: *in natura* e minimamente processados, ingredientes culinários, processados e ultraprocessados. Alimentos ultraprocessados (AUP), devem ser evitados; eles são formulações industriais feitas majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório (corantes, aromatizantes e realçadores de sabor). Apresentam mais de cinco ingredientes na rotulagem, são hiperpalatáveis, de fácil preparo e com maior tempo de prateleira. Além do mais, agridem o meio ambiente pela grande quantidade de embalagens que acondiciona esse tipo de alimento. Tais produtos são comercializados agressivamente pela indústria de alimentos para promover a compra e moldar as preferências alimentares, e as crianças são os principais consumidores de AUPs. Atualmente, AUPs representam 65,4% e 66,2% do consumo energético de escolares no Reino Unido e nos Estados Unidos, respectivamente.^{24,25} No contexto da importância dos mil dias de vida na trajetória de saúde do indivíduo, em 2019 foi lançado pelo Ministério da Saúde o *Guia Alimentar para crianças menores de 2 anos*, que enfatiza a importância do aleitamento materno exclusivo até os 2 anos e complementado

por uma alimentação saudável, oportuna e responsiva até os 2 anos ou mais.²⁶

O consumo crescente de AUPs, inclusive nos países de baixa e média renda, refletiu em aumento paralelo na prevalência de obesidade em todo o mundo, sugerindo que o consumo excessivo pode ser um impulsionador fundamental da epidemia de obesidade e de outras doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à dieta.

Estudo de coorte envolvendo 9.025 crianças britânicas descreveu que as trajetórias do índice de massa corporal, índice de massa gorda, peso e da circunferência abdominal de 7 a 24 anos de idade mostraram maior incremento nas crianças que consumiam o quintil mais alto de AUP comparativamente às do quintil mais baixo de consumo. Os achados enfatizam a importância de medidas robustas de saúde pública que promovam o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e desencorajem o consumo de AUP entre crianças.²⁷ Ações de saúde pública mais rápidas e eficazes que reduzam o consumo e a exposição à publicidade de AUPs são urgentemente necessárias para lidar com a obesidade infantil. Infelizmente, a publicidade de AUPs caminha no sentido oposto aos Guias. Precisamos evoluir na regulamentação de AUPs e na educação alimentar para amplificar a efetiva implantação das propostas dos Guias. A alimentação saudável envolve questões muito maiores, pois também está relacionada com sustentabilidade, cadeia de produção dos alimentos, alimentos regionais, questões econômicas, entre outras.

Contaminantes ambientais e obesidade

Recentemente, a associação entre desreguladores endócrinos (DE) e a epidemia mundial de obesidade ganhou destaque. Alguns estudos experimentais indicam que essas substâncias, também chamadas de obesógenas, podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da obesidade.²⁸

Os DE são definidos como substâncias químicas exógenas ao organismo e que podem interferir com os eixos hormonais, além de causar eventos adversos à saúde de um indivíduo, seus descendentes e ao meio ambiente.²⁹

Mais de 800 substâncias químicas estão listadas no livro da Organização Mundial da Saúde/Programa Ambiental das Nações Unidas, e essa lista continua a crescer, contando com produtos industriais, pesticidas, produtos derivados dos plásticos, fitoestrogênicos e vários metais pesados.

Os obesógenos podem agir diretamente nas células adiposas, causando hiperplasia ou hipertrofia dos adipócitos, mas também podem agir indiretamente, por meio do controle da fome/saciedade, reduzindo a taxa metabólica basal e interferindo na microbiota intestinal.³⁰ Os obesógenos podem causar alteração da função hormonal por meio da ativação ou inibição de receptores nucleares (receptor de estrógeno, receptor de andrógeno, receptor de hormônio tireoidiano, receptor alfa do ácido retinoide X/receptor gama ativado do proliferador do peroxissomo - PPARgama, receptor de glicocorticoide). A ativação do heterodímero receptor do ácido retinóico X/PPARgama favorece a diferenciação de pré-adipócito em adipócito e regula a biossíntese e estoque de lipídeos.³¹

Várias substâncias têm sido associadas à adipogênese, intolerância à glicose e diabetes, tais como bisfenol A, ftalatos e alguns metais, como arsênio.³⁰

Revisão sistemática recente incluiu vários artigos de diferentes países, com estudos de associação de exposição a diversos DE e obesidade em crianças e adultos. Os autores encontraram

associação positiva entre a exposição ao bisfenol A e obesidade (tanto generalizada quanto centrípeta) em adultos, e entre a exposição aos ftalatos (mais especificamente a alguns tipos de ftalato) e obesidade em crianças e adolescentes.³²

Estudos epidemiológicos sugerem que a exposição prolongada e persistente a baixas concentrações de poluentes orgânicos (p. ex., pesticidas) pode estar associada ao risco de obesidade e de complicações, tais como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. Os principais poluentes associados à obesidade em adultos são: diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), hexaclorobenzeno (HCB) e beta-hexaclorociclohexano (beta-HCH).³³ Esses dados também foram observados em estudos experimentais que descrevem a ativação do PPAR γ como um possível mecanismo de ação dessas substâncias. Além disso, a exposição a esses poluentes na vida intrauterina é motivo de grande preocupação, pois pode levar a consequências futuras deletérias à saúde.²⁹

Processamento e acondicionamento de alimentos são fontes comuns de DE; portanto, pode-se supor que as embalagens dos alimentos e bebidas também possam estar associadas ao maior risco de obesidade, por apresentarem em sua constituição compostos dos plásticos, como bisfenol A. Alguns autores sugerem que as políticas de combate à obesidade devem levar em consideração as substâncias obesógenas presentes no meio ambiente.³⁴

Recente revisão sobre as recomendações para reduzir o risco de obesidade evitando o contato com substâncias obesógenas enfatizou o papel das ações individuais, como a redução no consumo de alimentos ultraprocessados e enlatados, no uso de cosméticos com parabenos, ftalatos, triclosan, no uso de recipientes plásticos para armazenar alimentos e, por fim, não aquecê-los em micro-ondas (especialmente durante a fase fetal/neonatal); ações pelas comunidades científicas, como o desenvolvimento de pesquisas para eliminação mais rápida pelo organismo dos DE, prevenção/tratamento das doenças metabólicas secundárias à exposição aos DEs; e ações governamentais (regulamentação do uso dessas substâncias).³⁴

Portanto, é importante ressaltar que estamos expostos a várias substâncias desreguladoras em nosso dia a dia, de características químicas e mecanismos de ação diferentes, e que, de acordo com estudos experimentais, podem alterar nosso metabolismo, levando a maior risco de obesidade e suas comorbidades. No entanto, é importante lembrar que os estudos clínicos têm maior dificuldade em comprovar essa associação, visto que ainda há muita controvérsia na maneira como essas substâncias são quantificadas. Além disso, pouco se sabe sobre o efeito somatório da exposição a diferentes substâncias. De qualquer maneira, a importância desses estudos é sugerir que os desreguladores possam também ter ação no metabolismo e, assim, os indivíduos assumam o princípio da precaução e optem por evitar a exposição a essas substâncias.

Sedentarismo, estilo de vida e urbanização

A concentração cada vez maior das famílias nas cidades com menor mobilidade, aumento da violência urbana e escassez de espaços disponíveis para brincadeiras, práticas recreativas e esportivas têm papel importante no desenvolvimento da obesidade.³⁵

O sedentarismo na faixa etária pediátrica, representado por baixa prática de atividade física e tempo elevado de tela, é um problema grave de saúde pública. Apenas 23% e 19% de crianças

de 11 e 13 anos, respectivamente, atingem o nível de atividade física recomendado que é de 60 minutos de atividade moderada-vigorosa ao dia, segundo levantamento que envolveu 38 países.³⁶ Em paralelo, evidências sugerem que as crianças e adolescentes de hoje dispõem menos tempo em atividades ao ar livre do que seus pais com a mesma idade.³⁷ Infelizmente, essa situação piorou muito após a instalação da epidemia por COVID-19.³⁸

A mudança desse cenário, segundo pesquisas recentes, envolve aumento da exposição a ambientes adequados para atividades de lazer ao ar livre. Locais com menor tráfego de veículos, residências com acesso a quintal e presença de áreas verdes no entorno associam-se a mais tempo de brincadeiras e atividades recreativas em geral,³⁹ e essas mudanças de hábitos relacionam-se à redução do sedentarismo e melhora da aptidão cardiorrespiratória em crianças e adolescentes.⁴⁰

A escola também é promotora de prática de mudança de estilo de vida e aumento de atividade física visando prevenção^{41,42} e redução do sobrepeso/obesidade^{43,44} na faixa etária pediátrica em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A maior disponibilidade de espaços e equipamentos que possam ser utilizados pela população em geral, de maneira segura e gratuita, para prática de atividades ao ar livre é fundamental para a redução do sedentarismo na população em geral. Documento científico publicado em 2019 pela Sociedade Brasileira de Pediatria em parceria com o Projeto Criança e Natureza do Instituto Alana traz orientações práticas para a promoção de atividades de lazer ao ar livre na faixa etária pediátrica.⁴⁵

O Ministério da Saúde do Brasil lançou, em 2021, o *Guia de Atividade Física para População Brasileira*, que traz recomendações para crianças e adolescentes alinhadas às da Organização Mundial de Saúde (tabela 1) visando à promoção de estilo de vida saudável para a família como um todo.

Apesar de o documento não dispor de recomendações específicas para crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, todas as estratégias de redução do sedentarismo devem ser estimuladas nesse grupo visando o melhor controle de peso.⁴⁶

Microbioma, meio ambiente e obesidade

A microbiota intestinal é constituída por trilhões de microrganismos, com mais de 100 vezes a quantidade de genes em relação ao genoma humano. Esses microrganismos que residem no trato gastrointestinal, principalmente no cólon distal, são de grande importância na manutenção da homeostasia do metabolismo do hospedeiro.⁴⁷

A microbiota humana se desenvolve do nascimento até cerca dos 2 anos de idade e fica relativamente estável a partir dos 31 meses de vida.⁴⁸ Durante o nascimento, o recém-nascido é exposto a vários tipos de bactérias, dependendo de fatores como tipo de parto, duração do parto e oxigenação. A magnitude da influência desses fatores na microbiota ainda é controversa na literatura. Após o nascimento, o crescimento da microbiota intestinal continua e, depois de cerca dos 31 meses de idade, a microbiota já é semelhante à do adulto e é única para cada indivíduo. A microbiota depende de fatores como tipo de dieta, presença e tempo de aleitamento materno, uso de antibióticos, atividade física, higiene, qualidade do sono e estresse.⁴⁹ O genoma do hospedeiro é fundamental para o controle da com-

Tabela 1 Orientações para prática de atividades físicas para crianças e adolescentes

Idade	Tempo	Exemplos
Menores de 1 ano	Pelo menos 30 minutos por dia de barriga para baixo, podendo ser distribuídos ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades que deixem a criança de barriga para baixo (de bruços) ou sentada movimentando braços e pernas e que estimulem a criança a alcançar, segurar, puxar, empurrar, engatinhar, rastejar, rolar, equilibrar-se com ou sem apoio, sentar e levantar, entre outras.
1 a 2 anos	Pelo menos 3 horas por dia de atividades físicas de qualquer intensidade, podendo ser distribuídas ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades como equilibrar nos dois pés, equilibrar num pé só, girar, rastejar, andar, correr, saltitar, escalar, pular, arremessar, lançar, quicar e segurar, entre outras.
3 a 5 anos	Pelo menos 3 horas por dia de atividades físicas de qualquer intensidade, sendo, no mínimo, 1 hora de intensidade moderada a vigorosa que pode ser acumulada ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades como caminhar, correr, girar, chutar, arremessar, saltar e atravessar ou escalar objetos, entre outras. Nessa idade, a atividade física também pode ser realizada na aula de educação física escolar, natação, ginástica, lutas, danças e esportes. Ainda, por meio do deslocamento ativo, como a pé ou de bicicleta, sempre acompanhado dos pais ou responsáveis.
6 a 17 anos	Pelo menos 60 minutos ou mais de atividade física durante o dia moderada a intensa (criança ou adolescente conseguem conversar com certa dificuldade enquanto se movimentam e não conseguem cantar). Esse tempo pode ser dividido em pequenos blocos ou de uma única vez. Como parte desses 60 minutos ou mais por dia, incluir pelo menos 3 dias na semana, atividades de fortalecimento dos músculos e ossos (saltar, pular corda, puxar e empurrar).	Escolher e alternar atividades que a criança ou adolescente gostam mais (caminhar, correr, empinar pipa, dançar, nadar, pedalar, surfar, jogar futebol, vôlei, basquete, bocha, tênis, peteca ou frescobol, fazer ginástica ou artes marciais, ou participar de brincadeiras e jogos, como esconde-esconde, pega-pega, pular corda, saltar elástico, queimada/baleado/carimba / caçador, jogar taco/bete, entre outras. Incluir atividades de vida diária como deslocamento até a escola, recreio, educação física e tarefas domésticas compartilhadas com a família.

Fonte: Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física para a [População Brasileira, 2021](#).⁷

posição da microbiota intestinal, porém fatores externos também podem contribuir para alterar as populações de microrganismos intestinais.⁵⁰

O Consórcio do Projeto Microbioma Humano revelou que os microrganismos mais frequentes na microbiota humana são os Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria.^{51,52} A microbiota de indivíduos magros e dos indivíduos com obesidade apresenta em sua grande maioria os filos Bacteroidetes (23%) e Firmicutes (64%).⁵³ Apesar da importância dos Firmicutes e dos Bacteroidetes, os estudos não têm sido consistentes com relação à razão entre as quantidades dos dois filos e o risco metabólico. A obesidade tem sido mais relacionada à redução da diversidade dos microrganismos (menor variedade de carga gênica) do que à quantidade de cada espécie.⁴⁹ Estudos demonstraram que indivíduos com menor contagem gênica de microrganismos também têm maior risco de resistência à insulina, altas concentrações de leptina, ácidos graxos livres e triglicérides, além de maior perfil pró-inflamatório.⁵⁴

Um dos mecanismos de ação da microbiota no controle metabólico é por meio da fermentação de fibras dietéticas não digeríveis, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), que são responsáveis por até 10% das necessidades energéticas

diárias. Os SCFA incluem principalmente propionato, butirato e acetato, e fornecem energia para o epitélio colônico, fígado e tecidos periféricos.⁴⁹ Os SCFA atuam no metabolismo do hospedeiro por meio de alguns receptores acoplados à proteína G (GPR 41, GPR43, GPR119, GPR109A), que são abundantes nos adipócitos, células epiteliais e imunes do intestino. Cada receptor pode ser ativado por diferentes SCFA e tem ações diferentes. Por exemplo, a ativação do GPR41 e GPR43 induz a secreção do peptídeo YY (PYY) pelas células intestinais. O PYY age diretamente em centros hipotalâmicos, reduzindo a ingestão de alimentos. Além disso, a ativação do GPR 41 também aumenta a expressão de leptina pelos adipócitos. A ativação desses receptores reduz a lipólise, diminuindo a concentração sérica de ácidos graxos livre e promovendo o estado anti-inflamatório.⁵³

Os SCFA estimulam a secreção do peptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1); a concentração total de SCFA, propionato e acetato é inversamente proporcional à resistência à insulina.⁴⁹

Outro mecanismo de ação é mediado pela redução da atividade do fator adiposo induzido pelo jejum (Fiaf). Esse fator inibe a lipoproteína lipase (LPL) e é produzido pelo intestino, fígado e tecido adiposo. A microbiota intestinal suprime o Fiaf

no óleo e aumenta a atividade da LPL; portanto, aumenta a captação celular de ácido graxo livre e estoque de triglicéridos no adipócito.⁵³

A microbiota também é importante no metabolismo de ácidos biliares. A alteração da população de microrganismos intestinais impede a conversão de ácidos biliares primários, resultando em seu acúmulo e redução dos ácidos biliares secundários. Os ácidos biliares primários atuam mais especificamente em receptores acoplados à proteína G (TGR5), enquanto os secundários atuam principalmente pelo receptor nuclear farne-soide X (FXR). A ativação desses receptores resulta em alterações no metabolismo lipídico, de carboidrato, gasto energético e inflamação.⁵⁵

Outro papel importante da microbiota é no reforço da barreira da mucosa intestinal. A lesão dessa barreira está associada a maior risco de infecção, inflamação de baixo grau e aumento do estresse oxidativo.⁵³

Desse modo, a microbiota intestinal tem importante influência no metabolismo do hospedeiro. No entanto, no caso da obesidade e de suas comorbidades, ainda é difícil determinar o que é causa ou consequência, em razão de estudos controversos, diferenças de respostas em estudos animais e em humanos e da complexa interação de trilhões de microrganismos e o hospedeiro, com a ativação de vários mediadores moleculares. Ainda é um grande campo de pesquisa, não apenas para determinar os mecanismos moleculares envolvidos, mas também na busca de uma intervenção que leve a uma microbiota mais “saúdável” e, assim, promova melhor equilíbrio metabólico.

Conclusão

O aumento da prevalência de obesidade na faixa etária pediátrica tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas como obesidade no adulto, problemas de saúde mental, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. A etiologia da doença é complexa e multifatorial e tem sido amplamente explicada pela interação de fatores genéticos, comportamentos de estilo de vida e exposições ambientais. Sabe-se também que na infância a formação de hábitos alimentares tem efeito prolongado e, por isso, a preferência e o consumo exagerado de alimentos ultraprocessados é muito preocupante, em especial nessa faixa etária. Além do elevado conteúdo de calorias às custas de carboidratos e gorduras não saudáveis, eles contêm sal e/ou inúmeros aditivos químicos, o que os torna atraentes e hiperpalatáveis, propiciando o consumo em excesso e sem atenção. Nesse sentido, a propagação das informações contidas nos Guias Alimentares que remetem ao consumo prioritário de alimentos *in natura* ou minimamente processados e enfatizam que se evitem os alimentos ultraprocessados, aliado à proposta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que aprovou em outubro de 2020 um modelo de rótulo para alimentos processados e ultraprocessados contendo um selo de advertência informando excesso de sal, açúcar e gorduras saturadas, são medidas de apoio essenciais para o sucesso no enfrentamento ao cenário atual.

Cresem, também, as evidências em relação aos aspectos epigenéticos em fases precoces da vida, como a vida intrauterina e os dois primeiros anos de vida, que podem definir a trajetória de saúde ou de doenças como a obesidade. Portanto, atualmente, em face aos novos conhecimentos, a atuação ex-

clusiva da equipe de saúde na prevenção/tratamento da obesidade infantil com foco na orientação nutricional, combate ao sedentarismo e no incentivo à prática regular de atividade física não são suficientes. Mudanças nos padrões de alimentação e atividade física são frequentemente o resultado de mudanças ambientais e sociais associadas ao desenvolvimento e à falta de políticas de apoio em setores como saúde, agricultura, transporte, planejamento urbano, meio ambiente, processamento de alimentos, distribuição, *marketing* e educação. Medidas intersectoriais combinadas e no âmbito da saúde pública são prementes e devem levar em conta os aspectos mencionados na prevenção e no combate à obesidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. World Obesity Federation. Atlas of Childhood Obesity. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>
2. Woolford SJ, Sidell M, Li X, et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326:1434-6.
3. Jia P. Obesogenic environment and childhood obesity. *Obes Rev*. 2021;22(S1):e13158.
4. Parasin N, Amnuaylojaroen T, Saokaew S. Effect of air pollution on obesity in children: a systematic review and meta-analysis. *Children*. 2021;8:327.
5. Luo YN, Huang WZ, Liu XX, Markevych I, Bloom MS, Zhao T, et al. Greenspace with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies up to 2020. *Obes Rev*. 2020;21:e13078.
6. de Bont J, Márquez S, Fernández-Barrés S, Warembourg C, Koch S, Persavento C, et al. Urban environment and obesity and weight-related behaviours in primary school children. *Environ Int*. 2021;155:106700.
7. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de Atividade Física para a População Brasileira. Brasília - Distrito Federal, 2021: 50p. [Cited 2021 Sep 5]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira_material_suplementar.pdf
8. Danielli S, Coffey T, Ashrafian H, Darzi A. Systematic review into city interventions to address obesity. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100710.
9. Hanson MA, Cooper C, Aihie Sayer A, Eendebak RJ, Clough GF, Beard JR. Developmental aspects of a life course approach to healthy ageing. *J Physiol*. 2016;594:2147-60.
10. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62:1789-801.
11. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48:497-9.
12. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, Ravelli AC, Roseboom TJ. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)- a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2021;11:e042078.
13. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17046-9.

14. Poston L, Bell R, Briley AL, Godfrey KM, Nelson SM, Oteng-Ntim E, et al. Improving pregnancy outcome in obese women: the UK Pregnancies Better Eating and Activity randomised controlled Trial. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017. PMID: 28671801.
15. Patel N, Godfrey KM, Pasupathy D, Levin J, Flynn AC, Hayes L, et al. Infant adiposity following a randomised controlled trial of a behavioural intervention in obese pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1018-26.
16. Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple KV, Garratt ES, Barton SJ, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med*. 2020;17:e1003229.
17. Hilario-Christensen S, Grenov B, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition and its effect on growth, body composition and later obesity. *World Rev Nutr Diet*. 2021;123:122-35.
18. Robinson N, Brown H, Antoun E, Godfrey KM, Hanson MA, Lillycrop KA, et al. Childhood DNA methylation as a marker of early life rapid weight gain and subsequent overweight. *Clin Epigenetics*. 2021;13:8.
19. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
20. Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, John SM, Schmitz G. Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules*. 2021;11:851.
21. Smyczynska U, Bartłomiejczyk MA, Stanczak MM, Sztromwasser P, Wesolowska A, Barbarska O, et al. Impact of processing method on donated human breast milk microRNA content. *PLoS One*. 2020;15:e0236126.
22. Shah KB, Chernausk SD, Garman LD, Pezant NP, Plows JF, Khrouf HK, et al. Human milk exosomal microRNA: associations with maternal overweight/obesity and infant body composition at 1 month of life. *Nutrients*. 2021;13:1091.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - 2. ed., 1. reimpr. - Brasília : Ministério da Saúde; 2014.
24. Onita BM, Azeredo CM, Jaime PC, Levy RB, Rauber F. Eating context and its association with ultra-processed food consumption by British children. *Appetite*. 2021;157:105007.
25. Neri D, Martinez-Steele E, Monteiro CA, Levy RB. Consumption of ultra-processed foods and its association with added sugar content in the diets of US children, NHANES 2009-2014. *Pediatr Obes*. 2019;14:e12563.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
27. Chang K, Khandpur N, Neri D, Touvier M, Huybrechts I, Millett C, et al. Association between childhood consumption of ultra-processed food and adiposity trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort. *JAMA Pediatr*. 2021;175:e211573.
28. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36:E1-150.
29. González-Casanova JE, Pertuz-Cruz SL, Caicedo-Ortega NH, Rojas-Gomez DM. Adipogenesis regulation and endocrine disruptors: emerging insights in obesity. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7453786.
30. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:89-106.
31. Kim JT, Lee HK. Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22:219-25.
32. Ribeiro CM, Beserra BT, Silva NG, Lima CL, Rocha PR, Coelho MS, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e033509.
33. Ren XM, Kuo Y, Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;515:110926.
34. Lobstein T, Brownell KD. Endocrine-disrupting chemicals and obesity risk: A review of recommendations for obesity prevention policies. *Obesity Reviews*. 2021;1-10.
35. Lam TM, Vaartjes I, Grobbee DE, Karsenberg D, Lakerveld J. Associations between the built environment and obesity: an umbrella review. *Int J Health Geogr*. 2021;20:7.
36. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380:247-57.
37. Bassett DR, John D, Conger SA, Fitzhugh EC, Coe DP. Trends in physical activity and sedentary behaviors of United States youth. *J Phys Act Health*. 2015;12:1102-11.
38. Riazi NA, Wunderlich K, Gierc M, Brussoni M, Moore SA, Tremblay MS, et al. "You can't go to the park, you can't go here, you can't go there": Exploring parental experiences of COVID-19 and its impact on their children's movement behaviours. *Children (Basel)*. 2021;8:219.
39. Lambert A, Vlaar J, Herrington S, Brussoni M. What is the relationship between the neighbourhood built environment and time spent in outdoor play? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3840.
40. Gray C, Gibbons R, Larouche R, Sandseter EB, Bienenstock A, Brussoni M, et al. What is the relationship between outdoor time and physical activity, sedentary behaviour, and physical fitness in children? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:6455-74.
41. Podnar H, Jurić P, Karuc J, Saez M, Barceló MA, Radman I, et al. Comparative effectiveness of school-based interventions targeting physical activity, physical fitness or sedentary behaviour on obesity prevention in 6- to 12-year-old children: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22:e13160.
42. Jacob CM, Hardy-Johnson PL, Inskip HM, Morris T, Parsons CM, Barrett M, et al. A systematic review and meta-analysis of school-based interventions with health education to reduce body mass index in adolescents aged 10 to 19 years. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18:1.
43. Oosterhoff M, Joore M, Ferreira I. The effects of school-based lifestyle interventions on body mass index and blood pressure: a multivariate multilevel meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016;17:1131-53.
44. Martin A, Booth JN, Laird Y, Sproule J, Reilly JJ, Saunders DH. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009728.
45. Sociedade Brasileira de Pediatria. Grupo de Trabalho em Saúde e Natureza. Benefícios da Natureza no Desenvolvimento de Crianças e Adolescentes. Publicação eletrônica 2019. 28p. [Cited 2021 Sep 5]. Available from: Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/manual_orientacao_sbp_cen1.pdf
46. Wijndaele K, White T, Andersen LB, Bugge A, Kolle E, Northstone K, et al. Substituting prolonged sedentary time and cardiovascular risk in children and youth: a meta-analysis within the International Children's Accelerometry database (ICAD). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16:96.
47. van Son J, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity:

- mechanisms and future implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2993.
48. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562:583-8.
 49. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1461:37-52.
 50. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352:560-4.
 51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449:804-10.
 52. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science.* 2010;328:994-9.
 53. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Dis.* 2021;20:65.
 54. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541-6.
 55. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: multifaceted and versatile regulators of the liver-gut Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1397.