VARIANTES GENÉTICAS E METABOLISMO DO COLESTEROL NA OBESIDADE GRAVE: POTENCIAL PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

GENETIC VARIANTS AND CHOLESTEROL METABOLISM IN SEVERE OBESITY: POTENTIAL FOR RISK STRATIFICATION

Evelyn Barboza da Rocha[1], Myrela Ribeiro Teixeira[2], Tamara Silva[3], Gabriella de Medeiros Abreu[4], Ana Carolina Proença da Fonseca[5]

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional da Universidade do Grande Rio, Afya[1]; Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense[2]; Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional e Pesquisadora do Laboratório de Genética da Universidade do Grande Rio, Afya[3],[4]; Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional e Pesquisadora do Laboratório do Instituto Oswaldo Cruz[5].

E-mail do autor correspondente: evelyn.barbozaanalista@gmail.com

Eixo Temático: 1. Saúde

RESUMO

A obesidade constitui uma doença crônica multifatorial relacionada a alterações metabólicas, inflamatórias e ao aumento do risco cardiovascular. Entre os mecanismos envolvidos, o metabolismo do colesterol apresenta relevância, especialmente pelas modificações observadas nas concentrações de LDL e HDL. Esta revisão bibliográfica teve como objetivo analisar a participação de variantes genéticas dos genes *APOE, LDLR* e *PCSK9* no metabolismo lipídico e sua possível associação à obesidade grave e suas complicações metabólicas. Foram consultadas as bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, com utilização dos descritores “obesity”, “cholesterol metabolism”, “APOE”, “LDLR” e “PCSK9”, combinados por operadores booleanos. De 110 artigos inicialmente identificados, 20 foram selecionados após as etapas de triagem e leitura. Os estudos analisados indicaram associação entre variantes dos genes investigados e alterações nos níveis de LDL e HDL-colesterol, além de diferenças relacionadas ao risco cardiometabólico. Também foi observada a influência conjunta de fatores genéticos e ambientais sobre a heterogeneidade dos perfis metabólicos entre indivíduos. Assim, os achados sugerem que essas variantes podem apresentar utilidade na estratificação de risco e contribuir para a compreensão de abordagens mais individualizadas no manejo da obesidade grave.

Palavras-chave: Obesidade. Metabolismo do colesterol. Variantes genéticas. APOE. PCSK9.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial chronic disease associated with metabolic and inflammatory changes and increased cardiovascular risk. Among the mechanisms involved, cholesterol metabolism is relevant, particularly because of changes in LDL and HDL concentrations. This literature review aimed to analyze the participation of genetic variants in the *APOE, LDLR* and *PCSK9* genes in lipid metabolism and their possible relationship with severe obesity and associated metabolic complications. PubMed/MEDLINE, SciELO and Google Scholar were searched using the descriptors “obesity”, “cholesterol metabolism”, “APOE”, “LDLR” and

"PCSK9", combined with Boolean operators. Of the 110 articles initially identified, 20 were selected after screening and text assessment. The analyzed studies indicated associations between variants in the investigated genes and changes in LDL and HDL-cholesterol levels, as well as differences related to cardio metabolic risk. The combined influence of genetic and environmental factors on the heterogeneity of metabolic profiles among individuals was also observed. Therefore, the findings indicate that these variants may be useful for risk stratification and may contribute to the understanding of more individualized approaches to the management of severe obesity.

Keywords: Obesity. Cholesterol Metabolism. Genetic Variants. APOE. PCSK9.

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um importante problema de saúde pública mundial e apresenta crescimento expressivo em diferentes populações. Em 2022, aproximadamente um em cada oito indivíduos vivia com obesidade, enquanto projeções apontam que cerca de metade da população adulta mundial poderá apresentar sobrepeso ou obesidade até 2030.[1] Esses dados evidenciam a dimensão do problema e reforçam a necessidade de estratégias voltadas à prevenção, ao diagnóstico e ao manejo da condição.[2]

Reconhecida como doença crônica multifatorial, a obesidade resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais, e está relacionada a processos como inflamação crônica de baixo grau e resistência à insulina.[3] O índice de massa corporal (IMC), tradicionalmente utilizado para sua classificação, considera valores iguais ou superiores a 30 kg/m², mas apresenta limitações por não refletir adequadamente a composição corporal e a distribuição do tecido adiposo.[4,5] Indivíduos com valores semelhantes de IMC podem, portanto, apresentar condições metabólicas distintas.[6] Nesse contexto, propostas recentes passaram a considerar aspectos clínicos, funcionais e metabólicos, incluindo a distinção entre fenótipos de obesidade metabolicamente balanceado e desbalanceado.[7,8]

A exposição a um ambiente obesogênico, caracterizado, entre outros aspectos, pelo maior consumo de alimentos ultraprocessados e pelo sedentarismo, também participa da determinação do fenótipo.[9,10] O consumo elevado de açúcares e gorduras saturadas pode favorecer o ganho ponderal e alterações no metabolismo lipídico, enquanto fatores socioeconômicos podem interferir no acesso à alimentação adequada e à atividade física.[11,12] Paralelamente, a contribuição genética é relevante, com herdabilidade estimada do IMC entre 40% e 70%, envolvendo mecanismos relacionados ao apetite, ao gasto energético e à distribuição da gordura corporal.[13]

No contexto metabólico, a obesidade frequentemente se associa ao aumento do LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol, decorrentes de alterações na homeostase lipídica.[14] A resistência à insulina e a inflamação crônica podem favorecer maior produção hepática de lipoproteínas aterogênicas.[15] Nesse processo, as proteínas APOE, LDLR e PCSK9 participam de mecanismos fundamentais do transporte, da captação e da regulação das lipoproteínas, influenciando o perfil lipídico e o risco cardiovascular.[16–18]

As variantes presentes nos genes que codificam essas proteínas podem modificar o metabolismo lipídico e contribuir para diferenças na distribuição de gordura e na ocorrência de complicações cardiometabólicas.[19] A interação entre predisposição genética e fatores ambientais pode explicar parte da heterogeneidade observada entre indivíduos com obesidade.[2] Assim, esta revisão teve como objetivo analisar as variantes genéticas relacionadas à via do metabolismo do colesterol, com ênfase nos genes *APOE, LDLR* e *PCSK9*, e sua influência sobre a obesidade grave e as complicações metabólicas associadas.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, utilizando os descritores “obesity”, “cholesterol metabolism”, “APOE”, “LDLR” e “PCSK9”, combinados por operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2026, nos idiomas português e inglês. Dos 110 artigos identificados, 60 foram excluídos após análise de títulos e resumos, permanecendo 50 para leitura integral. Destes, 30 foram excluídos por duplicidade, indisponibilidade do texto completo ou ausência de abordagem específica sobre variantes genéticas relacionadas ao metabolismo do colesterol, totalizando 20 estudos incluídos e analisados criticamente quanto aos aspectos relacionados à obesidade, metabolismo lipídico e genética.

RESULTADOS

Os estudos selecionados apontaram que variantes nos genes *APOE*, *LDLR* e *PCSK9* estão relacionadas a diferenças no perfil lipídico, sobretudo nas concentrações de LDL e HDL-colesterol. Entre as isoformas da *APOE*, ε2, ε3 e ε4 apresentam efeitos distintos sobre o metabolismo das lipoproteínas. O alelo ε4 foi associado a níveis de LDL-colesterol aproximadamente 10–25% superiores aos observados no genótipo ε3/ε3, além de tendência à redução discreta do HDL. Em contraste, a variante ε2 foi relacionada à redução de

aproximadamente 10–20% do LDL, embora também possa estar associada a alterações no transporte lipídico.[16]

No gene *LDLR*, alterações que comprometem a função do receptor estão associadas ao aumento da concentração de LDL-colesterol na circulação. Nos casos de hipercolesterolemia familiar relacionados a mutações no *LDLR*, indivíduos heterozigotos apresentam frequentemente níveis de LDL-colesterol superiores a 190 mg/dL, enquanto formas mais graves podem alcançar valores entre 300 e 600 mg/dL, evidenciando a importância desse receptor na manutenção da homeostase do colesterol e no risco cardiovascular.[17] Além dessas alterações monogênicas, polimorfismos comuns no *LDLR* também podem contribuir para diferenças interindividuais no perfil lipídico. Entre eles, destaca-se o SNP rs688, que tem sido associado a alterações na concentração de LDL-colesterol e pode atuar, em conjunto com outras variantes genéticas e fatores ambientais, na determinação do risco cardiometabólico.[18]

As variantes do *PCSK9* também apresentam influência sobre o LDL circulante por modular a degradação do receptor de LDL. Variantes de ganho de função foram associadas à elevação de aproximadamente 20–40% do LDL-colesterol.[18] Paralelamente, estudos sobre obesidade indicaram aumento médio de 10–30% do LDL-colesterol e redução de 5–15% do HDL, alterações que podem ser potencializadas pela presença de variantes genéticas.[15]

Em conjunto, esses achados sugerem que diferenças genéticas podem contribuir para a heterogeneidade do metabolismo lipídico observada entre indivíduos com obesidade. Estudos de associação genética demonstram que IMC e diferentes parâmetros lipídicos apresentam correlações genéticas, reforçando a existência de mecanismos compartilhados entre obesidade e metabolismo das lipoproteínas.[19], [20]

Quadro 1 – Relação entre genes, variantes e alterações no metabolismo lipídico

Gene	Variante	Efeito no LDL	Efeito no HDL	Principal achado
APOE	ε4	Aumento de ~10–25%	Redução de ~15–40%	Risco cardiovascular
APOE	ε2	Redução de ~10–20%	Sem alteração ou aumento discreto	Alterações no transporte lipídico
LDLR	Mutações (heterozigoto)	>190 mg/dL	Sem alteração ou redução leve	Hipercolesterolemia familiar
LDLR	Mutações (formas graves)	300–600 mg/dL	Sem padrão definido	Alto risco cardiovascular
PCSK9	Ganho de função	Aumento de ~20–40%	Sem alteração relevante	Aumento do LDL circulante
Obesidade + genética	—	Aumento de ~10–30%	Redução de ~5–15%	Alterações potencializadas pela genética

Fonte: elaboração própria com base nos estudos incluídos na revisão.

CONCLUSÃO

A literatura analisada reforça que a obesidade é uma condição multifatorial, influenciada pela interação entre fatores biológicos, ambientais e sociais. As limitações do IMC como medida isolada também destacam a importância de considerar características metabólicas e funcionais na avaliação da condição.

A participação dos genes *APOE*, *LDLR* e *PCSK9* na regulação do metabolismo do colesterol, associada às diferenças observadas entre suas variantes, indica potencial para aplicação desses marcadores na estratificação do risco cardiometabólico. O aprofundamento dessas relações pode contribuir para estratégias mais individualizadas de prevenção, diagnóstico e manejo da obesidade e de suas complicações, além de estimular futuras investigações sobre biomarcadores genéticos e metabólicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 19 jan. 2026.
2. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. Disponível em: https://data.worldobesity.org/publications/. Acesso em: 19 jan. 2026.
3. Singh V, et al. Obesity as a Chronic Disease: A Narrative Review. Advances in Therapy. 2025.
4. World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report 2022. Disponível em: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738. Acesso em: 17 jan. 2026.
5. Sweatt K, Garvey WT, Martins C. Strengths and Limitations of BMI in the Diagnosis of Obesity. Current Obesity Reports. 2024;13(3).
6. Garvey WT, et al. Obesity as a disease: a primer on clinical and physiological insights. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. 2025;21(1). Disponível em: https://journal.houstonmethodist.org/en/articles/10.14797/mdcvj.1515. Acesso em: 17 jan. 2026.
7. Rubino F, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2025.
8. Blüher M. Metabolically healthy obesity. Endocrine Reviews. 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
9. Khanna D, et al. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. Cureus. 2022;14(2).

10. Barros DM, et al. Fatores ambientais e sua participação no desenvolvimento da obesidade. Brazilian Journal of Health Review. 2024;7(5):e73009. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/73009. Acesso em: 20 jan. 2026.
11. Anderson CAM, et al. Dietary Patterns and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK612535/. Acesso em: 20 jan. 2026.
12. Pledger SL, Ahmadizar F. Gene–environment interactions and the effect on obesity risk in low- and middle-income countries. Frontiers in Endocrinology. 2023;14.
13. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nature Reviews Genetics. 2021;23.
14. Duan Y, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7(1):1–29. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41392-022-01125-5. Acesso em: 22 jan. 2026.
15. Bays H, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. Obesity Pillars. 2024;100108. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11066689. Acesso em: 22 jan. 2026.
16. Khalil YA, et al. APOE gene variants in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021;328:11–22.
17. Chemello K, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. Journal of Lipid Research. 2021;62:100062. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8050012/. Acesso em: 21 jan. 2026.
18. Grejtakova D, et al. PCSK9 and Lipid Metabolism: Genetic Variants, Current Therapies, and Cardiovascular Outcomes. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12717104/. Acesso em: 21 jan. 2026.
19. Kim D, et al. Genetic underpinnings of the heterogeneous impact of obesity on lipid levels and cardiovascular disease. Genome Medicine. 2025;17(1):113.
20. Ke J, et al. Exploring the Genetic Association between Obesity and Serum Lipid Levels Using Bivariate Methods. Twin Research and Human Genetics. 2022;25(6):234–244.