UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
JAIME DA SILVA FERNANDES

PREVALÊNCIA DO ADENOVÍRUS 36, RELAÇÃO COM A OBESIDADE HUMANA E COM ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tubarão
2019

JAIME DA SILVA FERNANDES

PREVALÊNCIA DO ADENOVÍRUS 36, RELAÇÃO COM A OBESIDADE HUMANA E COM ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Daisson José Trevisol, Dr.

Tubarão

2019

UNISUL
UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - MESTRADO

Título da Dissertação

Prevalência do adenovírus 36, relação com a obesidade humana e com alterações fisiopatológicas: uma revisão sistemática.

JAIME DA SILVA FERNANDES
AUTOR

Aprovado pela Banca Avaliadora de Defesa da Dissertação em 25 de abril de 2019.

Doutor Daisson José Trevisol (orientador) _____

Doutora Ione Jayce Ceola Schneider (Avaliador externo - UFSC) – *presente por videoconferência*

Doutora Fabiana Schuelter Trevisol (avaliador interno) _____

Professor Doutor Jefferson Traebert
COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNISUL

Fernandes, Jaime da Silva, 1971-
F41 Prevalência do adenovírus 36, relação com a obesidade humana e com alterações fisiopatológicas: uma revisão sistemática / Jaime da Silva Fernandes; -- 2019.
51 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientador : Prof. Dr. Daisson José Trevisol.
Dissertação (mestrado)–Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2019.
Inclui bibliografias.

1. Obesidade. 2. Obesidade – Fisiopatologia. 3. Tecido adiposo. 4. Adenovírus. 5. Corpo humano – Pesquisa médica. 6. Revisões sistemáticas (Pesquisa médica). I. Trevisol, Daisson José. II. Universidade do Sul de Santa Catarina – Mestrado em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.398

Ficha catalográfica elaborada por Francielli Lourenço CRB 14/1435

Dedicatória

Dedico o conjunto dessa obra ao meu pai (in memorian), por ter ensinado que devemos viver intensamente o presente e prover o futuro de segurança. Um homem além do seu tempo, que partiu abruptamente e que encarou a morte com a serenidade de um monge e a certeza do seu legado. Mesmo em seus momentos mais dolorosos me olhava nos olhos para agradecer pelos momentos bons. E a minha mãe, dona de sabedoria, perseverança, fé e amor que fazem dela um grande exemplo para a mais árdua e bela das funções do ser humano, a de ser mãe.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Daisson José Trevisol, pela confiança, orientação e incentivo incansável para a realização desta dissertação;

Às professoras participantes da banca de defesa, Dra. Fabiana Schuelter Trevisol e Dra Ione Jayce Ceola Schneider, pela disposição de estarem aqui, apesar de suas agendas, e por suas contribuições incalculáveis para o meu crescimento e o melhoramento da dissertação e da apresentação;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), todos excelentes profissionais, acessíveis e dedicados, e que muito contribuíram para minha formação científica e crítica;

Aos meus queridos colegas, mestrandos e doutorandos, que souberam partilhar suas conquistas e soluções para fazer meu caminho mais rico e dinâmico.

Aos funcionários do PPGCS, sempre prontos para ajudar na solução de problemas e na facilitação do nosso dia-a-dia discente;

A minha família, pilar de minhas decisões acertadas. Sempre ao meu lado, independentemente do meu humor e da minha ausência nesse longo período de estudo;

A minha esposa Sílvia, exemplo de organização e de dedicação acadêmica. Meu apoio, estímulo e referência para encarar os desafios do dia-a-dia;

Em especial, ao meu filho Luís Antônio, meu motor que me faz seguir mais e melhor. Exemplo de companheirismo, admiração, respeito e de energia intensa. Farol que me direciona por caminhos mais seguros e rápidos durante minha jornada e no retorno para nosso lar. A verdadeira e mais pura definição do que é o amor.

RESUMO

Introdução: A obesidade tem etiologia complexa e inclui fatores biológicos. Estudos demonstram efeito adipogênico e alterações metabólicas do adenovírus humano subtipo 36 (AdV36). Há importante variação nos resultados dos estudos com relação à prevalência do AdV36 e os efeitos no humano. Assim, vê-se necessidade de síntese dos dados divulgados até o momento.

Objetivos: Realizar revisão sistemática para verificar a prevalência da infecção pelo AdV36 e sua relação com a obesidade humana e com alterações metabólicas.

Métodos: Revisão sistemática da literatura utilizando o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis* (PRISMA). Foram incluídos estudos de caso-controle, coorte, transversal e ensaio clínico, a partir de pesquisa nos bancos de dados do Medline, Embase, LILACS e SciElo.

Resultado: Trinta e cinco estudos foram avaliados, sendo sete de caso-controle, seis de coortes, seis de transversais, três com desenhos mistos, dois classificados como longitudinais, oito sem definição precisa do desenho e um de ensaio clínico. A prevalência do AdV36 variou de 3,9% a 63,6% (pessoas com obesidade ou sobrepeso) e de 0% a 51,6% (naqueles com índice de massa corporal menor que 25kg/m^2). Houve evidência estatística de associação do AdV36 com o aumento de peso, com o diagnóstico de obesidade ou com alterações metabólicas em 25 estudos, porém em seis estudos não se observou qualquer associação dos fenômenos relacionados com a obesidade, e em três não foram realizadas ou descritas medidas de associação. Um dos artigos mostrou que a infecção pelo AdV36 esteve estatisticamente relacionada de maneira inversa, sendo o adenovírus um fator protetor para a obesidade.

Conclusão: A avaliação dos 35 trabalhos sugere um efeito causal da infecção viral com a obesidade e fatores metabólicos. Notou-se grande variabilidade dos métodos diagnósticos do AdV36, dos fatores associados pesquisados e das faixas etárias e perfis das populações estudadas. Há necessidade de novos estudos, padronização dos desenhos e aumento da amostra.

Descritores: Obesidade, tecido adiposo, adenovirus 36, Ad-36, AdV36, adiposidade, humano

ABSTRACT

Introduction: Obesity has complex etiology and includes biological factors. Studies demonstrate adipogenic effect and metabolic alterations of human adenovirus subtype 36 (AdV36). There is significant variation in the results of the studies with respect to the prevalence of AdV36 and the effects in humans. Thus, it is necessary to summarize the data released so far.

Objectives: Carry out a systematic review to verify the prevalence of AdV36 infection and its relation with human obesity and with metabolic alterations.

Methods: Systematic review of the literature using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA). Case-control studies, cohorts, cross-sectional and clinical trials were included, based on the Medline, Embase, LILACS and SciElo databases.

Results: Thirty-five studies were evaluated, of which seven were case-control, six were cohorts, six were transverse, three were mixed drawings, two were classified as longitudinal, eight had no precise definition of the design, and one had a clinical trial. The prevalence of AdV36 varied from 3.9% to 63.6% (with obesity) and from 0% to 51,6% (without obesity). There was statistical evidence of association of AdV36 with weight gain, obesity diagnosis or metabolic alterations in 25 studies, but in 6 studies no association of obesity-related phenomena was observed, and in 3 were not performed or described measures of association. One of the articles showed that AdV36 infection was inversely related, with adenovirus being a protective factor for obesity.

Conclusion: The evaluation of the 35 studies suggests a causal effect of viral infection with obesity and metabolic factors. There was great variability of the diagnostic methods of AdV36, of the associated factors studied and of the age groups and profiles of the populations studied. There is a need for further studies, better standardization of the designs, and increase the sample.

Keywords: Obesity, adipose tissue, adenovirus 36, Ad-36, AdV36, adiposity, human

LISTAS

Lista de abreviaturas

AdV5 - Adenovírus humano subtipo 5

AdV31 - Adenovírus humano subtipo 31

AdV36 - Adenovírus Humano subtipo 36

BDNF - gene codificador do fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês *Brain-derived neurotrophic factor gene*)

BDV - vírus da doença de Borna (do inglês *Borna Disease virus*)

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior

CDV - vírus da cinomose canina (do inglês *Canine Distemper vírus*)

CD68 - Aglomerado de Diferenciação 68 (do inglês *Cluster of Differentiation 68*)

DM - Diabete Mélito

DM2 - Diabete Mélito tipo 2

DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic Acid*)

EHNA - Esteatose Hepática Não Alcoólica

ELISA - Imunoensaio enzimático (do inglês *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)

EMBASE - Base de dados de pesquisa biomédica da Elsevier

EUA - Estados Unidos da América

E4orf1 – Fase de leitura aberta do gene E4 (do inglês *open reading frame 1 of the E4 gene)*

Glut4 - Transportador de glicose 4

HDL - Colesterol HDL ou de Alta densidade (do inglês High Density Lipoprotein)

IGFBP-1 - *Insulin-like growth factor-binding protein 1*

IL-6: Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - Colesterol LDL ou de Baixa densidade (do inglês *Low Density Lipoprotein*)

LILACS - Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe

Medline - Literature Analysis and Retrieval System Online / PubMed

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação da Polimerase em Cadeia (do inglês *Polymerase Chain Reaction*)

PCSK1 - Gene codificador da proteína convertase tipo 1 (do inglês *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*)

PréDM - Pré Diabete Mélito

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

RAV-7 - vírus associado ao sarcoma aviário tipo 7 (do inglês *Rous Avian Virus*)

SciElo - Scientific Electronic Library Online

SMAM-1 - nome de um adenovírus aviário

SNA - Neutralização Sérica de anticorpos (do inglês *Serum Neutralization Assay*)

STROBE - (do inglês, Spreadsheet based on the Strengthening in Epidemiology Statement)

TGC - Triglicerídeos

TNFα - Fator de necrose Tumoral alfa (do inglês *Tumor necrosis factor alpha*)

TRAP - Fosfatase ácida resistente ao tartarato (do inglês *Tartarate-Resistant Acid Phosphatase*)

TTG - Teste de Tolerância à Glicose

VLDL - Colesterol VLDL ou de muito baixa densidade (do inglês *Very Low Density Lipoprotein*)

Lista de figuras

Figura 1. Figura 1. Estrutura do adenovírus 36 18

Figura 2 – Fluxograma resumido de seleção de artigos originais que apresentaram dados sobre a prevalência do AdV36, utilizados na Revisão Sistemática, publicados até janeiro de 2019 e aplicando critérios do PRISMA 31

Lista de quadros

Tabela 1 - Síntese dos principais resultados dos estudos relacionados ao Adenovírus 36 humano, a obesidade e os fatores metabólicos 38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....12
1.1 Referencial teórico 14
1.1.1 Obesidade 14
1.1.2 Classificação da obesidade – Índice de Massa Corporal (IMC).....15
1.1.3 Fisiopatologia da obesidade.....15
1.1.4 Um co-fator biológico para a obesidade 16
1.1.4.1 Infecto-obesidade 16
1.1.4.2 Adenovírus humano 17
1.1.4.3 Diagnóstico do AdV36 19
1.1.4.4 Adipogênese e controle glicêmico 20
1.1.4.5 Estudos em humanos 20
1.1.4.6 Perspectivas do estudo atual 21
2. OBJETIVOS 22
2.1 OBJETIVO GERAL.....22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 22
3. MATERIAL E MÉTODOS.....23
3.1 TIPO DE ESTUDO.....23
3.2 BASE DE DADOS.....23
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....23
3.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....24
3.5 COLETA DE DADOS.....24
3.5.1 Estratégia de Busca 24
3.5.2 Processo de coleta dos dados 25
3.5.3 Desfechos 25
3.5.3.1 Desfecho primário 25
3.5.3.2 Desfecho secundário 25
3.5.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos 25
3.6 VARIÁVEIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....26
3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS 26
3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....27
4. RESULTADOS.....28
5. DISCUSSÃO.....32

6. CONCLUSÃO.....36
REFERÊNCIAS.....46

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública[1,2] e sua prevalência tem aumentado significativamente em todas as faixas etárias e em praticamente todos os países[1-3]. Está relacionada diretamente a diversas complicações e doenças, inclusive algumas graves, e pode resultar em perdas psicológicas, financeiras e de expectativa de vida[1-9]. Sua etiologia e manutenção têm múltiplos fatores[10-15], além de alto custo e alto índice de falhas das diversas alternativas de tratamento[4,12]. Entretanto, em muitos casos, não se encontra uma linearidade entre a exposição aos fatores implicados com o surgimento da obesidade e o efetivo desenvolvimento da doença, ou uma relação precisa com as alterações metabólicas esperadas no paciente com obesidade[15,16].

Na intenção de identificar fatores alternativos aos consagradamente relacionados com a obesidade, como a genética, o sedentarismo e o tipo de alimentação[1,2,4,5], vários autores têm se dedicado ao estudo de agentes biológicos e, desde os anos 1980, publicações têm mostrado o efeito adipogênico e alterações metabólicas de alguns vírus em várias espécies animais[17-28]. Contudo, ainda existe dúvida do papel desses agentes na pandemia atual da obesidade humana porque, embora alguns autores também tenham encontrado associação entre a infecção de um adenovírus aviário (SMAM-1)[29] e o AdV36 com a obesidade humana e/ou com alterações metabólicas em adultos[30-44] e em crianças e adolescentes[33,41,42,45-58], outros trabalhos, em populações específicas ou com métodos diagnósticos diferentes, apresentaram resultados divergentes[59-64].

O AdV36 foi o primeiro vírus humano a ser identificado como causador de obesidade em animais[28]. Destaca-se estudo longitudinal com símios que mostrou aumento de 15% no peso corporal e diminuição nos níveis séricos do colesterol em 29% após a infecção natural[26]. É o único vírus que se demonstrou evidência de estar relacionado à obesidade e ou às alterações metabólicas de humanos infectados naturalmente[30-58], e tem sido o patógeno mais estudado quando o assunto é a influência de um fator biológico na pandemia da obesidade humana.

A ação do AdV36 está bem documentada em estudos animais e com células humanas *in vitro*. Todavia, é impraticável estudos com exposição intencional do

humano ao vírus, tanto do ponto de vista ético como por questões práticas, porque o tempo necessário para a o desfecho é muito longo e é impossível controlar toda a gama de condições necessárias que levam o ser humano à obesidade. Assim, estudos observacionais e suas compilações em revisões sistemáticas e metanálises trazem respostas razoáveis para problemas complexos e podem ditar o rumo de novos tratamentos e profilaxias.

As pesquisas sobre os efeitos do AdV36 em humanos apresentam variação considerável com relação a prevalência e as consequências dessa infecção nas diversas populações estudas. Há, portanto, necessidade de se verificar esses resultados numa análise mais ampla e conjunta por uma revisão sistemática.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Obesidade

A obesidade é um grande problema de saúde global e há muito tem sido definida como fenômeno epidêmico[1-3,10], afeta todas as faixas etárias e está diretamente relacionada com doenças graves como o diabete mélito tipo II, doenças cardiovasculares, alguns tipos de cânceres e infecções severas[1-5], além de acarretar uma queda significativa na qualidade de vida por apresentar limitações físicas e prejuízo psicológico e resultar na redução da expectativa de vida[2,4,5]. Também são significativos os enormes custos, diretos e indiretos, ao paciente e ao sistema de saúde, público ou privado, no tratamento da obesidade e de suas complicações[1,2,4].

Desde o início dos anos 1970, a prevalência tem aumentado mais significativamente, inclusive entre crianças e adolescentes[1-4]. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1,2] mostram que sua prevalência no mundo triplicou entre os anos de 1975 e 2016, acometendo mais de 650 milhões de adultos na última estimativa. Em 2016, 41 milhões de crianças menores que cinco anos de vida apresentavam-se com sobrepeso ou com obesidade[2].

No Brasil, os últimos dados divulgados em 2015 pelo Ministério da Saúde apontaram uma prevalência de 52,5% da população adulta com peso além do recomendado[4]. Em 2004, aproximadamente 43% dos brasileiros com mais de 18 anos de idade estavam com excesso de peso[4].

Os obesos, pessoas que estejam com seu índice de massa corporal (IMC) igual ou maior que 30kg/m^2, segundo classificação adotada pela OMS[1,2], representam 17,9% dos adultos no Brasil[4]. Embora esse índice tenha se mantido estável e seja inferior aos encontrados em vários países próximos geograficamente, como a Argentina (20,4%)[65], Paraguai (22,8%)[66], Uruguai (23,7%)[67] e Chile (31,2%)[68], é alarmante e representa um desafio para os gestores da saúde pública, principalmente pelo fato do risco de desenvolver doenças crônicas importantes existe e é crescente a partir do sobrepeso[1,2,4].

A obesidade é a quinta principal causa de morte no mundo[1-5] e o tratamento, além de longo e dispendioso, costuma ser frequentemente ineficaz a médio e longo prazos[12,13]. As pessoas com obesidade são mais suscetíveis às infecções secundárias[6] e suas complicações como sepse[69], pneumonia[7,9] e bacteremia[7,69],

infecções cirúrgicas[70], severidade da influenza A[71], infecção crônica por *Helicobacter pylori*[72] e aguda por *Neisseria meningitides*[73].

1.1.2 Classificação da obesidade – Índice de Massa Corporal (IMC)

O método mais utilizado e recomendado pela OMS para a classificação da obesidade no adulto com mais de 20 anos de idade é o IMC[2]. É composto pela razão entre o peso corporal total, em quilograma, e o quadrado da altura do indivíduo, em metro.

Considera-se normal, quando o IMC está entre 18,5 e 24,99kg/m^2; sobrepeso quando o índice está entre 25 e 29,99kg/m^2; e, obesidade, quando entre igual ou maior que 30kg/m^2. A obesidade pode ser de grau I (quando o IMC está entre 30 e 34,99kg/m^2), grau II (quando entre 35 e 39,99kg/m^2) e grau III (se igual ou maior que 40kg/m^2).

Para o asiático considera-se obesidade com IMC maior ou igual a 27kg/m^2, sendo essa uma classificação não oficial[74].

Para a criança e o adolescente com idade menor que 20 anos de vida, são utilizadas tabelas e gráficos com IMC ou a relação peso/altura e escore Z, curva de crescimento e IMC, além curvas de percentil para o IMC[74].

1.1.3 Fisiopatologia da obesidade

A base da formação da obesidade está diretamente relacionada com o desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético[75].

Um dos principais fatores que influenciam esse desequilíbrio é a composição da dieta atual, industrializada, mais calórica e rica em açúcares e lipídios. Nos EUA, por exemplo, houve um acréscimo no consumo *per capta* de 42% de gordura adicional e de 162% no de queijo entre os anos de 1970 e 2000. Entretanto, o consumo de frutas e vegetais aumentou apenas 20% no mesmo período[76].

Entretanto, diversos hormônios estão diretamente ligados com o equilíbrio da massa corporal, regulando a fome e a saciedade, o prazer e o vício. O sabor da comida ativa o sistema meso-límbico de recompensa e prazer, dopaminérgico. Sinais de fome e saciedade são enviados pelo tecido adiposo (pela leptina), pâncreas (pela insulina), trato gastrintestinal (colecistoquinina, peptídeo semelhante

ao glucagon-l, peptídeo YY3-36 e grelina), e ativam receptores no hipotálamo e córtex cerebral[77].

1.1.4 Um co-fator biológico para a obesidade

A obesidade tem causas multifatoriais e que interagem, entre elas, fatores genéticos, do metabolismo, socioculturais e os ambientais[1,2,5,10-14]. Assim, há décadas tem-se estudado uma possível influência da infecção por alguns vírus no desenvolvimento e na manutenção desta doença[17-28], dando sentido ao termo "infecto-obesidade", que significa obesidade com origem infecciosa[78].

Entretanto, a própria adiposidade tem sido apontada como responsável pela facilitação às infecções múltiplas, incluindo, natural e paradoxalmente, de alguns vírus com atividade adipogênica[15,69,79]. Microrganismos diversos já foram apontados como causadores da obesidade animal, como bactérias, parasitas e vírus[78,80,81].

1.1.4.1 Infecto-obesidade

Desde os anos 1980, estudos têm mostrado que alguns vírus causam a obesidade e a adiposidade em diversas espécies animais[15,78], como em ratos e camundongos[17-21,28], frangos[22-25,28], símios[26] e hamsters[27].

Cinco vírus foram implicados com a adiposidade[28]: vírus da cinomose canina (CDV)[17,18], vírus da doença de Borna (BDV)[19], vírus associado ao sarcoma aviário tipo 7 (RAV-7)[22], o adenovirus aviário (SMAM-1)[23] e o adenovírus humano[20,21,24-28,82]. Para este último, foi encontrada associação entre a obesidade animal e o sorotipo 5[20], sorotipo 37[25] e sorotipo 36[21,24,26-28,82], e demonstrado seus efeitos adipogênicos *in vitro*[25,82].

O CDV foi um dos primeiros vírus que se pôde evidenciar como causador de aumento do volume de células adiposas, assim como aumento do peso corporal de camundongos[17]. Já o RAV-7 é o mais comum retrovírus que afeta frangos e causa obesidade, ataxia, infiltração linfoblástica de tireoide e pâncreas, esteatose hepática e lipemia[22].

A suspeita de que o adenovírus pudesse estar ligado à obesidade humana partiu do estudo de Dhurandhar e colaboradores[23] sobre os efeitos adipogênicos do adenovírus aviário (SMAM-1), primeiro adenovírus identificado como causador de

obesidade em frangos, e que mostrou um aumento significativo da adiposidade dos animais infectados experimentalmente, além de redução significativa nos níveis de colesterol e triglicerídeos, assim como das aves companheiras de gaiola (transmissão horizontal).

Apesar de não haver relatos de infecção humana pelo adenovírus aviário, Dhurandhar procurou evidência da infecção natural humana por esse vírus e encontrou uma prevalência de anticorpos para SMAM-1 de 20% em possoas com obesidade, além de também mostrar menores níveis séricos de colesterol e triglicerídeos naqueles soropositivos e com maior IMC[27]. Tais resultados abriram caminho para o estudo dos efeitos adipogênicos e metabólicos causados pelos adenovírus humanos.

O AdV36 foi o primeiro vírus humano a ser identificado como causador de obesidade em animais[28]. Um estudo longitudinal com símios mostrou aumento de 15% no peso corporal e diminuição nos níveis séricos do colesterol em 29% após a infecção natural pelo AdV36[26]. É o único vírus que se demonstrou evidência de estar relacionado à obesidade e às alterações metabólicas de humanos infectados naturalmente[30-44], e o vírus mais estudado quando o assunto é a influência de um fator biológico na pandemia da obesidade humana.

1.1.4.2 Adenovírus humano

O adenovírus humano pertence a uma família de vírus com genoma de fita dupla de ácido desoxirribonucleico (DNA), cápsula icosaédrica, não envelopados, extremamente resistentes e de tamanho médio (65-80nm)[83,84].

Existem mais de 50 sorotipos de adenovírus que causam infecções nos humanos e todos podem ser transmitidos por contato direto, transmissão fecal-oral e, por transmissão no meio ambiente, como por água contaminada ou toalhas compartilhadas[85]. Tais infecções são agudas, fugazes e comuns em crianças, contudo podem desenvolver forma latente em adultos[83-85]. A maioria causa doenças respiratórias, embora também possam causar gastroenterite, conjuntivite e cistite, entre outras, e também apresentar infecção assintomática[81,83-86]. São agrupados em sete espécies ou subgrupos (A a G), conforme similaridade sequencial e suas propriedades de hemoaglutinação[81,86].

O AdV36 Foi isolado pela primeira vez em 1978 e pertence ao subgrupo D[87]. Possui um genoma com 36kb e sua cápsula é composta por 252 capsômeros, sendo 240 hexons e 12 pentons nos vértices. Os pentons consistem, individualmente, de base e fibra. E as fibras são formadas por um eixo delgado e uma cabeça globular, que, por sua vez, está vinculada ao processo de ligação com as células hospedeiras[86] (Figura 1).

Diferentemente de outros vírus associados com a obesidade, o AdV36 não parece danificar o tecido cerebral do hospedeiro[15,21,86], apesar de ser encontrado no cérebro de animais tão logo sejam infectados[86]. Seu mecanismo de ação, através da proteína E4orf1 (do inglês *open reading frame 1 of the E4 gene)*[88-91], tem sido demonstrado ao nível das células adiposas[91-94].

O AdV36 induz à estimulação da transformação dos pré-adipócitos em adipócitos, além de ingurgitamento e crescimento celular com o aumento de material lipídico intracelular e aumento da sensibilidade à insulina e da absorção de glicose[21,25,78,90-97]. Além disso, foi observada uma diminuição significativa na liberação de hormônios ligados a fome e a saciedade, como a leptina e a norepinefrina[86,92].

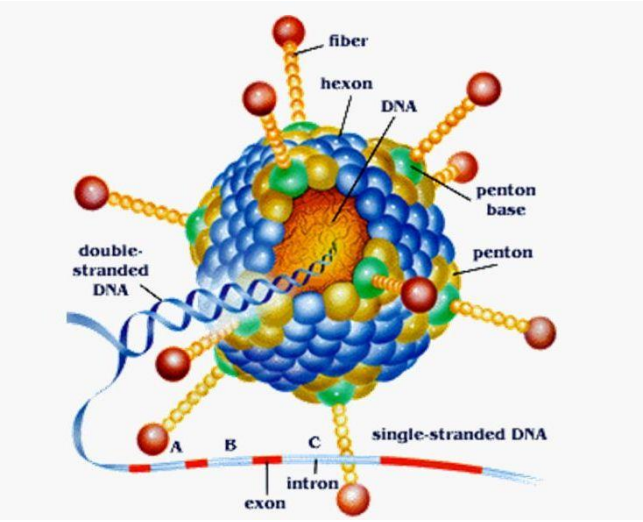

Figura 1. Estrutura do adenovirus 36

Fonte: http://www.knowabouthealth.com/wp-content/uploads/2010/09/adenovirus.jpg

Cousin e colaboradores[94] estudaram e demonstraram a ação fagocítica e microbicida dos pré-adipócitos e relataram a interrupção dessa atividade após transformação em adipócitos. Em tese, a diminuição da ação macrofágica implicará num prejuízo significativo da resposta imunológica normal do indivíduo. Somando-se

a isso, o fato de que há liberação pelos pré-adipócitos de inúmeros fatores envolvidos com a resposta imunológica, como a transcrição de proteínas envolvidas na via alternativa do complemento (adipsina/fator D, fatores C3 e B, proteína estimuladora da acilação) e as proteínas que controlam sua expressão[94].

1.1.4.3 Diagnóstico do AdV36

O diagnóstico da infecção pelo AdV36 pode ser feito pela pesquisa do material genético, pela reação em cadeia da polimerase (PCR)[97-99], e ou cultura do vírus no tecido afetado[100] (da nasofaringe ou da via aérea inferior, sangue, urina, fezes ou do tecido adiposo, entre outros) ou por evidência indireta da infecção através de testes que identificam a presença de anticorpos pela imunoabsorção enzimática (ELISA)[33,99] ou pela neutralização de anticorpos séricos (SNA)[99,101,102].

Apesar do teste de PCR ser menos sensível que o ELISA, ele é bastante específico já que a identificação do DNA viral no tecido adiposo mostra uma forte evidência de que a pessoa foi infectada pelo AdV36. É considerado como teste de referência para o diagnóstico da infecção pelo AdV36[99].

O teste ELISA pesquisa os anticorpos anti-AdV36 numa amostra de sangue[33,99]. É um teste muito sensível e, por isso, utilizado como triagem, apesar de raros resultados falsos. Se positivo, sugere-se confirmação com PCR[99].

O SNA é menos sensível que o ELISA, porém mais específico[99,101,102]. Igualmente, trata-se de um teste que identifica anticorpos anti-AdV36 em amostra de sangue; utiliza método que consome tempo e dinheiro por ser um teste complexo[99], porém já há desenvolvimento de método que diminui o tempo, o custo e a complexidade para a sua realização[101,102]. Também pode ser considerado um teste de referência para o diagnóstico da infecção pelo AdV36[99].

Algumas características próprias do AdV36 dão mais precisão para o diagnóstico da infecção viral e, consequentemente, maior confiabilidade às pesquisas[103]. A presença de a uma única sequência de aminoácidos na região saliente do hexon permite um diagnóstico mais preciso, pelo fato de não apresentar significativa reatividade cruzada com outros adenovírus[81,104]. O AdV36 tem um genoma estável[81,103,104], o que favorece o diagnóstico correto e dá confiabilidade às pesquisas como exposto acima, e amplifica a possibilidade de desenvolvimento de vacina e ou tratamento eficazes[81,103,105].

1.1.4.4 Adipogênese e controle glicêmico

A ação do AdV36 sobre os pré-adipócitos e a consequente adipogênese refletirá no controle glicêmico, inversamente ao que se encontra em indivíduos obesos e sem evidência de contato com o AdV36[90,97]. Resultado semelhante foi demonstrado com a utilização das tiazolidinedionas, drogas cujo mecanismo de ação promove adiposidade e também melhora os níveis glicêmicos[106,107].

Esse efeito tem sido demonstrado em modelos animais, com mecanismos que incluem a superexpressão do transportador de glicose Glut4[108], a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)[109,110], e sobre o colágeno tipo 4[111].

Embora o mecanismo responsável pelo controle glicêmico ainda não esteja claro, supõe-se que o aumento da capacidade de depósito lipídico sequestraria no tecido adiposo a gordura e os ácidos graxos da circulação, prevenindo o depósito desses elementos nos músculos esqueléticos e no fígado onde poderiam induzir a resistência à insulina[90].

Ainda assim, mesmo que o AdV36 interfira na sensibilidade do receptor de insulina, sua ação não leva ao aumento da resistência à insulina, porque apresenta um mecanismo de absorção celular de glicose independente da ação desse hormônio, e leva a uma menor necessidade insulínica para manter a homeostasia glicêmica[90].

1.1.4.5 Estudos em humanos

O primeiro estudo que procurou e identificou relação entre a infecção pelo AdV36 e a obesidade humana foi de Atkinson et al[30], tendo sido encontrado prevalência de infecção do AdV36 quase três vezes maior nos obesos em relação aos não obesos, além de níveis de colesterol total e triglicerídeos significativamente mais baixos naqueles que tiveram sorologia positiva para o AdV36.

Estudos seguintes em diversos países encontraram semelhante correlação, independentemente se realizados em população adulta[30-44], com crianças e adolescentes[45-58] ou com ambos[41]; entretanto, tiveram diferentes resultados para os marcadores metabólicos e, inclusive, diferentes prevalências do AdV36 que variaram entre 64,7% na Itália[31] e apenas 5,5% na Bélgica e Holanda[60], porém utilizaram

diferentes métodos de detecção viral e incluíram pacientes com diferentes faixas etárias.

1.1.4.6 Perspectivas do estudo atual

Observou-se que ainda existe dúvida do papel do adenovírus na formação e manutenção da obesidade humana. Há impedimento ético e operacional de submeter pessoas a uma exposição intencional ao vírus vivo, somando-se ao fato de que, ainda assim, se fosse possível, a obesidade humana é multifatorial e o tempo necessário para o desfecho é demasiadamente longo.

Nota-se uma grande variabilidade nos resultados das pesquisas observacionais disponíveis. Uma avaliação criteriosa sobre o conjunto de todos esses trabalhos já realizados pode ajudar numa interpretação mais precisa.

Com essa revisão sistemática, tem-se por objetivo avaliar a prevalência da infecção pelo AdV36, assim como os efeitos dessa infecção, com a busca e avaliação das diversas obras disponíveis na literatura, com seleção criteriosa e análise dos resultados obtidos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão sistemática para verificar a prevalência do AdV36 nas diversas populações estudadas e avaliar se há associação entre a infecção pelo adenovírus 36 com a obesidade humana e ou com alterações metabólicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a prevalência do adenovírus 36.

Avaliar se há associação ou correlação entre o adenovírus 36 e as alterações metabólicas.

Avaliar se há associação ou correlação entre o adenovírus 36 e a obesidade, com a adiposidade ou com o ganho de peso em humanos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada segundo os critérios determinados pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)[112], utilizando artigos com pesquisas originais, em humanos, que tenham avaliado a presença do AdV36 e a relação dessa infecção com a obesidade e com alterações relacionadas com o metabolismo e a atividade desse vírus específico.

3.2 BASES DE DADOS

As bases de dados eletrônicas MEDLINE (Literature Analysis and Retrieval System Online / PubMed), EMBASE (Elsevier), The Cochrane Library, SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe / BVS -Biblioteca Virtual em Saúde) foram pesquisadas, da mais antiga indexação online até janeiro de 2019.

Estudos não publicados (literatura cinzenta) foram investigados em banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) e em anais de eventos nacionais e internacionais relacionados ao tema, nos últimos cinco anos.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados ensaios clínicos randomizados, quasi-randomizados, não randomizados, bem como estudos comparativos observacionais (coorte, caso-controle e estudos transversais). Foram incluídos estudos que verificaram e apresentaram informações sobre o diagnóstico de AdV36 em humanos e o diagnóstico de obesidade, de adiposidade, de ganho de peso ou de alterações metabólicas relacionadas com esses diagnósticos. O primeiro domínio de termos de pesquisa referiu-se à Adenovírus 36 em humanos e o segundo domínio referiu-se a

qualquer um dos resultados relevantes de interesse (obesidade, adiposidade, ganho de peso, alterações metabólicas). A pesquisa não teve restrições para tipos de estudos ou desenhos, idioma, local de condução e publicação, período de publicação ou de coleta de dados. Foram incluídos todos os estudos publicados impressos e online até janeiro de 2019.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da revisão sistemática cartas ao editor, revisões narrativas, capítulos de livros, editoriais e comunicações.

3.5 COLETA DE DADOS

3.5.1 Estratégia de Busca

Foi realizada ampla revisão de literatura para identificar estudos que continham informação sobre a prevalência do AdV36 em humanos, achados de adiposidade e/ou de ganho de peso e os fatores metabólicos relacionados com a infecção pelo AdV36.

Os estudos foram selecionados focando no desfecho da revisão que é, primariamente, a prevalência do AdV36 em humanos e, como desfecho secundário, a relação do AdV36 com a obesidade e com fatores metabólicos. Para esta revisão foi construída as seguintes perguntas de revisão: “Qual a prevalência do AdV36 no humano? e Qual a relação do AdV36 com a obesidade e com fatores metabólicos?”

A lista de referências dos artigos selecionados foi revisada a fim de identificar outras bibliografias relevantes. Estudos não publicados (literatura cinzenta) foram investigados em banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) e em anais de eventos nacionais e internacionais relacionados ao tema, nos últimos cinco anos.

A pesquisa incluiu palavras de texto livres e vocabulário indexado - Descritores em Ciências da Saúde para artigos publicados em português e títulos médicos (Medical Subject Headings [MeSH]).

3.5.2 Processo de coleta dos dados

Com a listagem inicial dos artigos de interesse, os estudos foram inicialmente filtrados pelo título e resumo, por dois pesquisadores, de forma independente. As discordâncias foram discutidas entre os dois revisores, com a consultoria de um terceiro revisor com experiência no tema. A leitura completa dos estudos, que se mostraram adequados à questão de pesquisa, também foi realizada por ambos pesquisadores, de forma a definir a elegibilidade dos estudos.

Os principais dados de interesse foram compilados em uma tabela de extração de dados a partir de: autor, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, tipo de estudo, tamanho da amostra e faixa etária da amostra, métodos de diagnóstico para o AdV36 e dos fatores metabólicos, prevalência do AdV36 (geral, nos grupos de obesos e de não obesos e pela faixa etária (se adulto ou criança e adolescente), desfechos secundários e conclusão.

3.5.3 Desfechos

Os desfechos avaliados foram definidos previamente à elaboração da estratégia de busca.

3.5.3.1 Desfecho primário

O desfecho primário avaliado, definido antes do início da busca sistemática, foi estudo original com diagnóstico de AdV36 em humanos.

3.5.3.2 Desfecho secundário

O desfecho secundário envolveu a ocorrência de alterações metabólicas em estudo original com pesquisa de AdV36 em humanos.

3.5.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Os estudos inicialmente selecionados foram criticamente avaliados por pares, a fim de determinar a qualidade da evidência de cada estudo. Foram avaliados os

possíveis vieses dos estudos incluídos na revisão, considerando especialmente: tamanho amostral e base populacional; método de amostragem e seleção amostral; critérios de seleção dos participantes do estudo; critérios diagnósticos utilizados.

3.6 VARIÁVEIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A associação entre a infecção pelo AdV36 e a obesidade foi avaliada nos estudos selecionados considerando se houve diagnóstico de obesidade, de ganho de peso ou de patologias relacionadas com a adiposidade, sem limitação de idade, com diagnóstico de evidência da infecção pelo AdV36 determinado pela realização de PCR, SNA ou ELISA.

A adiposidade foi avaliada segundo diversos métodos de aferição, como o IMC (ajustado para a idade em percentil ou IMCz), o percentual de gordura corporal e o percentual de massa gorda.

O ganho de peso foi verificado pela variação direta do peso corporal ou pelo IMC.

As alterações metabólicas foram avaliadas pelo perfil lipídico, pela insulinemia, pela leptinemia, pela adipoquina sérica, por teste de tolerância a glicose e pela imagem ultrassonográfica de doença hepática esteatótica.

3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Considerando como desfecho principal a prevalência do AdV36 em humanos, a sua relação com a obesidade e com fatores metabólicos, optou-se por sintetizar os dados em tabela com as informações de interesse. Os dados foram analisados de forma comparativa e apresentados em números absolutos nos resultados.

Em virtude da heterogeneidade entre a metodologia dos estudos envolvidos, bem como pelo uso de base de dados populacionais comuns a mais de um estudo, não foi possível realizar metanálise dos estudos envolvidos nesta revisão sistemática.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Tendo em vista que o estudo em questão é uma revisão sistemática da literatura, não houve necessidade de envio ao Comitê de Ética em Pesquisa.

4. RESULTADOS

Esta revisão sistemática selecionou, inicialmente, 2.623 artigos nas bases de dados e, após progressão da seleção conforme protocolo previamente determinado, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados na análise final um total de 35 artigos, conforme fluxograma apresentado na Figura 2, gerando um tamanho de amostra de 14.485 pessoas no conjunto.

As prevalências do AdV36 variaram de 12,7% a 63,6% (média de 33,2%) nas crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso e de 1,6% a 51,6% (média de 21,8%) naquelas com peso normal. Já na população adulta, as publicações apresentaram números ligeiramente menores, sendo de 3,9% a 58,8% (média de 32,3%) nos obesos e de 0% a 51,4% (média de 21,2%) naqueles com peso normal.

O primeiro estudo encontrado e utilizado nessa revisão sistemática foi publicado em 2005 (Atkinson[30]). Os demais foram publicados a partir de 2009 (Tabelas 1 e 2).

Entre os anos de 2012 e 2014 houve quase duas dezenas de trabalhos novos publicados e, somando com o ano de 2015, foi o período que concentrou a maioria dos estudos sobre a prevalência do AdV36 em humanos e sua relação com a obesidade.

Foram encontrados apenas quatro trabalhos publicados nos últimos três anos. Kocazeybek e colaboradores[57] compararam crianças turcas obesas com não obesas e registraram uma prevalência estatisticamente significativa de 12,7% no primeiro grupo contra 1,6% no segundo. E Tosh e colaboradores[58], com adolescentes americanos, relataram prevalência de 43,9% nos obesos e somente 21,6% naqueles não obesos (p=0,038). Em 2018, Zhou[64], analisando representantes de um segmento da população chinesa Han, com um total de 824 indivíduos (161 obesos e 663 não obesos), observaram prevalência do AdV36 de 49,8% no grupo, porém com um inusitado achado de 42,9% nos obesos e 51,4% no outro grupo (p<0,05), além de perfil lipídico semelhante, e concluíram que os dados sugerem que o AdV36 está associado com a perda de peso nesses indivíduos.

Por fim, o mais recente e o primeiro na América do Sul, com metodologia semelhante ao primeiro trabalho em humanos[30], porém utilizando ELISA para o diagnóstico do AdV36 e com um projeto desenvolvido e executado no Chile,

Sapunar[44] avaliou 151 adultos obesos e comparou com 99 sem obesidade. Observou prevalência de 58% de anticorpos para AdV36 no primeiro grupo contra 34% no segundo ($p<0,001$). Relatou que aqueles com sorologia positiva para o vírus tiveram triglicerídeos (TGC) e colesterol de muito baixa densidade (VLDL) significativamente menores ($p<0,05$). Verificou-se que os pacientes obesos com sorologia positiva para AdV36 apresentaram valores significativamente menores para a leptinemia ($p<0,014$), para a glicemia, para a insulinemia e para a resistência à insulina ($p<0,05$). Concluíram que os resultados evidenciam que há contribuição da infecção prévia pelo AdV36 para o aumento do risco de obesidade na população chilena adulta e que a positividade para o AdV36 também esteve associada às alterações do perfil lipídico, do controle glicêmico e da leptinemia nessa população avaliada.

Os trabalhos foram publicados a partir de estudos realizados nos seguintes países: Estados Unidos (dez pesquisas), Turquia (cinco), Itália e Coréia do Sul (quatro cada), China (três), República Tcheca e Suécia (duas cada), Polônia, México, Finlândia, Chile e Holanda/Bélgica (uma pesquisa realizada em cada país).

Os desenhos utilizados em cada pesquisa foram: coorte (dez vezes), caso-controle e transversal (seis vezes cada), coorte retrospectiva (uma), mais de um desenho/misto na mesma pesquisa (três vezes) e, por fim, em outros oito trabalhos não ficou claro o tipo de desenho empregado.

Com relação aos métodos diagnósticos para o AdV36, 19 estudos utilizaram SNA, 15 estudos utilizaram ELISA, sendo 5 estudos desses 2 grupos utilizaram PCR concomitantemente ao sorológico, e apenas 1 utilizou PCR como único exame diagnóstico.

As alterações metabólicas foram medidas com IMC (31 estudos), perfil lipídico (23 estudos), glicemia (16 estudos), insulinemia (12 estudos), percentual de gordura, massa gorda ou partes moles livres de gordura (dez, cinco e um estudos, respectivamente), resistência à insulina e leptinemia (em sete estudos cada), circunferência abdominal ou cintura (sete estudos) e adiponectinemia (cinco estudos). Ainda assim, encontramos estudos que pesquisaram proteína C reativa, esteatose hepática, resistência óssea, prega cutânea, tolerância à glicose, marcadores inflamatórios, visfatina, diagnóstico clínico de obesidade em prontuários, variações genéticas relacionadas à obesidade, interleucina 6, fator alfa de necrose tumoral e fator de crescimento semelhante à insulina de alta afinidade (IGFBP-1),

sendo esses medidos uma única vez em estudos diferentes, não tendo aparecido em conjunto entre eles.

Por faixa de tamanho da amostra: com menos de cinqüenta indivíduos (três estudos), entre 50 e 100 indivíduos (seis estudos), entre 101 e 150 indivíduos (cinco estudos), 151 e 250 indivíduos (seis estudos), maior que 250 e menor que 500 indivíduos (seis estudos), de 501 a 1000 indivíduos (quatro estudos) e grandes estudos com mais de 1000 indivíduos estudados (cinco estudos).

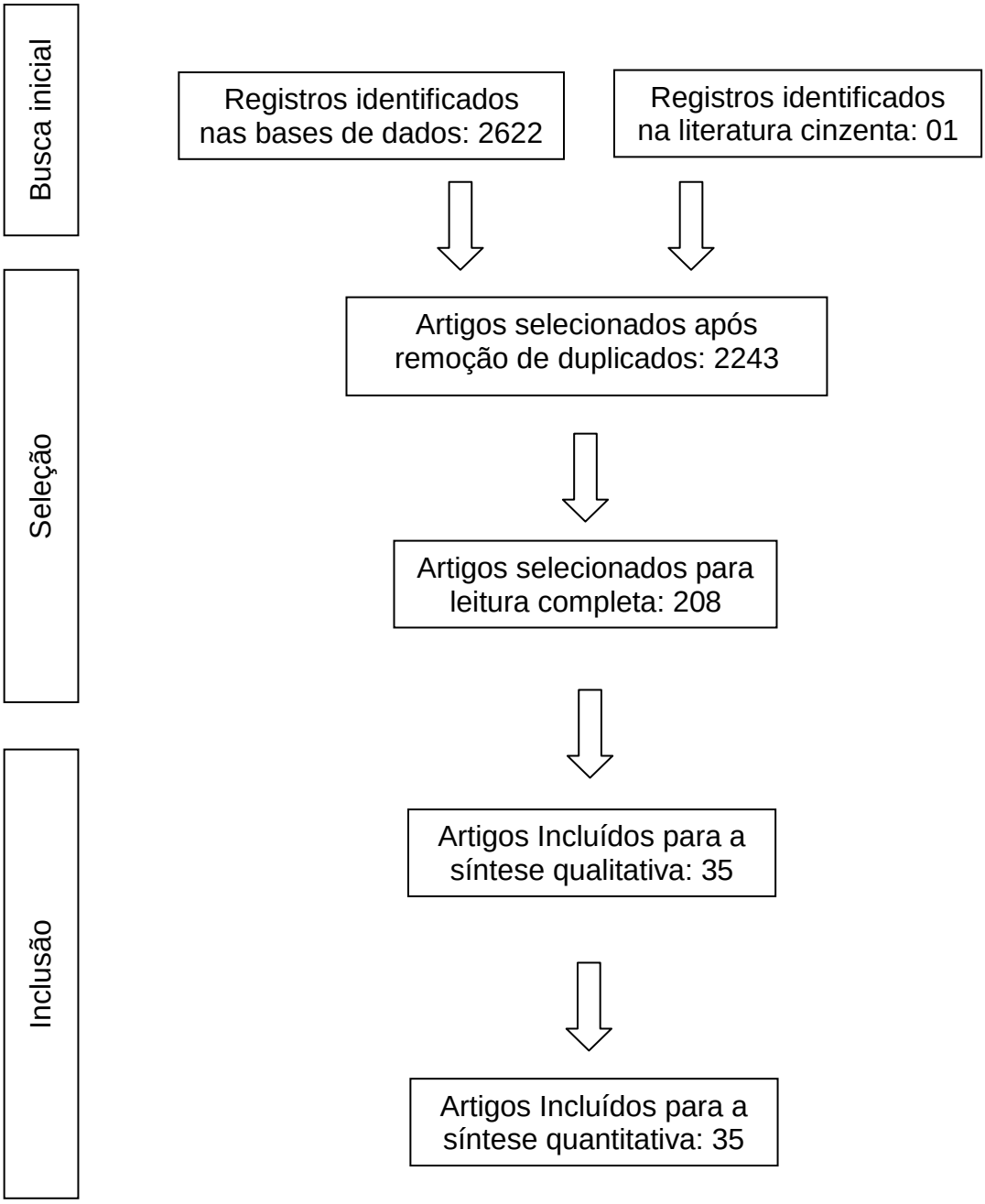

Figura 2 – Fluxograma resumido de seleção de artigos originais que apresentaram dados sobre a prevalência do AdV36, utilizados na Revisão Sistemática, publicados até janeiro de 2019 e aplicando critérios do PRISMA.

5. DISCUSSÃO

Os estudos apresentados nessa revisão sistemática, apesar de terem sido desenvolvidos com um grau razoável de controle de vieses, conforme descritos por seus autores, evidenciam peculiaridades intrínsecas do método e do foco da pesquisa apresentada nos mesmos. Isso expõe a complexidade de se analisar os dados em conjunto. Assim, o problema mais evidente para uma análise mais precisa desse material foi a grande variabilidade de desenhos dos estudos e do tamanho da amostra, além de métodos diferentes para a classificação da obesidade e da adiposidade ou para o diagnóstico do AdV36 e das alterações relacionadas, somando-se as diferentes faixas etárias incluídas em cada pesquisa e, inclusive, diferentes num mesmo projeto.

O trabalho mais impactante foi de Atkinson e colaboradores[30], por ter sido o primeiro a pesquisar e encontrar, em humanos, evidência da associação entre o contato passado com o AdV36, a adiposidade e a alteração do perfil lipídico. O estudo foi realizado com voluntários americanos obesos e não obesos e com gêmeos discordantes para o contato com o AdV36. Foi verificada uma prevalência de anticorpos para o AdV36 de 30% nos obesos e 11% nos não obesos, e concluído que houve uma forte associação entre essa infecção e a obesidade, além de ter sido encontrado níveis de colesterol e triglicerídeos significativamente mais baixos naqueles que tiveram evidência de infecção pelo AdV36.

Houve um hiato relativamente grande entre a publicação de Atkinson e a seguinte, por Trovato e colaboradores[31], em 2009. Essa, com um desenho semelhante ao primeiro e mesmos métodos diagnósticos, porém com um terço dos participantes e realizada na Itália, apresentou números significativos para a positividade do AdV36, na ordem de 64,7% em obesos e de 32,6% nos não obesos.

No ano seguinte, cinco novos trabalhos foram publicados. Atkinson e colaboradores[45] identificaram, numa população infantil e obesa sul-coreana, prevalência idêntica àquela norte-americana de seu primeiro trabalho (30%), porém sem alterações metabólicas significativas. Gabbert[46] e Na[47] apresentaram estudos que evidenciaram relação do AdV36 com a obesidade infantil, com prevalências de, respectivamente, 22,4% e 28,6% (obesos) e 7% e 13,6% (não obesos). Trovato[32] inovou ao estudar italianos em acompanhamento por esteatose hepática não

alcoólica (EHNA) e encontrou prevalência de anticorpos para AdV36 em 41,3% da amostra, sendo 46,5% naqueles sem EHNA e 32,3% nos pacientes com a doença, além de perfil metabólico melhor em quem tinha anticorpos para o AdV36 em relação aos obesos negativos para o vírus.

Entretanto, Broderick[59] apresentou o primeiro resultado conflitante àqueles anteriormente descritos. Avaliando militares americanos, não identificou relação da evidência de infecção pelo AdV36 com a obesidade ou com o perfil metabólico e, curiosamente, notou uma prevalência de anticorpos para o AdV36 maior no grupo não obeso, com quase 40%. Goossens[60] também apresentou dados significativamente divergentes, ao estudar pacientes da Bélgica e da Holanda, relatou prevalência muito menor que a dos trabalhos anteriores (3,9% nos obesos e 5,7% nos controles) e não encontrou relação da infecção e a obesidade. Dado interessante foi não ter sido identificado DNA viral no tecido adiposo em 31 obesos severos analisados.

Nos anos seguintes, houve maior variação nos desenhos dos projetos e nas faixas etárias pesquisadas, além de variação das características dos indivíduos ou das alterações relacionadas com o adenovírus e outras patologias pesquisadas, como o diabete mélito e a resistência óssea no final da adolescência.

Almigren e colaboradores[33] mesclaram vários grupos etários e apresentaram o primeiro estudo com a utilização de ELISA no diagnóstico do AdV36 e, com amostras de sangue de uma coorte específica, relataram um aumento na prevalência da infecção pelo AdV36, que era em torno de 7% nos anos 1990 e atingiu significativos 15% a 20% na década seguinte, acompanhando a mesma tendência do crescimento da obesidade.

A literatura analisada mostra uma forte associação do AdV36 com a obesidade ou a adiposidade e com alterações metabólicas, incluindo perfil lipídico diferenciado e melhora dos níveis glicêmicos.

Os estudos que não encontraram uma associação positiva ou encontraram uma fraca associação, podem ter tido a análise final comprometida em função de uma amostra possivelmente pequena ao se levar em conta a baixa prevalência do adenovírus nas populações estudadas pelos seus autores[58,60] ou porque os indivíduos avaliados podem ter tido classificação equivocada para um IMC alto por terem sua constituição física formada por muita massa magra e mais pesada, muscular, ou poderiam estar com infecção recente pelas características do contágio

facilitado pela vida em alojamentos e ainda sem os efeitos adipogênicos, caso dos militares[59,62].

Alguns trabalhos geraram um impacto mais significativo. Assim foram o pioneirismo de Atkinson[30], os esforços de Almigren e colaboradores[33] e os estudos com amostra grande, acima de 1000 avaliados, como do próprio Almigren em 2012[33] e 2014[37], Lin[36], Aldhoon-Hainerova[52] e Dusatkova[54].

No período avaliado por essa revisão sistemática, foram publicadas três metanálises que analisaram a relação da infecção pelo AdV36 com a obesidade humana e suas alterações metabólicas. Na primeira, ao selecionar e avaliar 10 estudos, os autores concluíram que a infecção pelo AdV36 está associada com o risco de obesidade. Entretanto, não encontraram associação com marcadores metabólicos ou com o aumento da circunferência abdominal, sugerindo que a infecção possa estar mais associada com o acúmulo de gordura subcutânea e não aquela visceral[114]. A segunda metanálise incluiu 11 estudos casos-controles, num total de 2508 indivíduos obesos e 3005 controles. Esse estudo também identificou a associação entre a infecção pelo AdV36 e a obesidade, principalmente em crianças[115]. A meta-análise mais recente analisou 24 estudos com um total de 10191 indivíduos e os resultados mostraram que a infecção pelo AdV36 aumenta o risco para obesidade, além de aumentar o risco para ganho de peso nos adultos[116].

Em 2018, Akheruzzaman e colaboradores[117] publicaram uma excelente revisão sistemática com análise de pesquisas dos últimos 25 anos, desde a primeira pesquisa que associou um adenovírus à obesidade animal[23]. Avaliaram os diversos níveis de pesquisa, do ambiente controlado no laboratório ao realizado com animais na natureza, passando pelo bioquímico e celular e, principalmente, todos os trabalhos que envolveram seres humanos e que avaliaram a evidência de contato com o AdV36 e sua relação com a adiposidade ou com mecanismos diversos (hormônios, metabolismo e fisiologia celular). Observaram que a maioria das pesquisas observacionais com seres humanos, independente da faixa etária, vinculam a infecção pelo AdV36 à obesidade e ao melhor controle glicêmico.

Na atual revisão sistemática, foram encontradas pesquisas realizadas em diversos países, com diversas faixas etárias e diferentes grupos e focos, e, na maioria das vezes, com resultados convergentes àqueles do estudo de Atkinson[30]. Entretanto, apresentaram uma variação significativa para os marcadores metabólicos e, inclusive, diferenças marcantes nas prevalências do AdV36. Nota-se,

contudo, que existe uma grande heterogeneidade desses estudos em relação ao tipo de desenho empregado, ao método de diagnóstico do AdV36 e, inclusive, nas diferentes faixas etárias num mesmo projeto e, principalmente, no tamanho da amostra.

Por fim, importante salientar que Hill[10], em artigo publicado no ano de 2000, chamou a atenção para que, apesar da OMS ter definido a obesidade como o maior problema de saúde pública mundial não atendido e afetando boa parte da população, ainda não havia suficiente envolvimento político e dos agentes de saúde pública que demonstrassem que estavam vendo como uma real ameaça à saúde dos americanos. Nessa época, a teoria era que se tratava de um problema genético-ambiental e os autores concluíram que deveria haver um esforço para a mudança nos fatores ambientais para superar o problema.

6. CONCLUSÃO

A obesidade agrega diversos problemas de saúde, expondo o paciente a restrições e complicações diversas, incluindo a morte precoce[2,4].

Na literatura, verifica-se evidência em diversos níveis da ação do AdV36 na adiposidade e com efeitos paralelos, metabólicos[21,24-28,86,88-93].

Embora pesquisas induzindo exposição em cobaias animais tenham facilitado a compreensão dos efeitos adipogênicos do AdV36, do ponto de vista ético e prático, é inviável a exposição intencional de humanos ao vírus.

Portanto, depende-se de estudos basicamente observacionais.

A obesidade humana é multifatorial, e é difícil controlar vieses ao se tenta medir o impacto individual de cada fator.

Nos trabalhos analisados, foi encontrada uma prevalência alta do AdV36 em todas as faixas etárias, principalmente em obesos ou com alterações metabólicas. Apenas poucos mostraram resultados divergentes desses. Assim, a grande maioria dos estudos evidencia uma associação estatisticamente significativa entre o AdV36 a obesidade, a adiposidade e alterações relacionadas.

Ressalta-se que há variação considerável no desenho, nos métodos diagnósticos, no tamanho da amostra e no objetivo das pesquisas, expondo a necessidade de padronização dos novos e necessários estudos que virão.

Muito se evoluiu do ponto de vista científico-tecnológico desde que a obesidade começou a chamar a atenção, não somente por sua prevalência mas também pelas conseqüências devastadoras associadas ao problema. Entretanto, apesar da evolução nas pesquisas e no tratamento, ainda é encontrado, quase duas décadas depois, praticamente os mesmos desafios.

Assim, considerando a relevância do problema, é fundamental uma conclusão mais precisa sobre a associação do adenovírus 36 humano com a obesidade e a adiposidade, além das alterações metabólicas provocadas, procuradas por essa revisão sistemática. Isso influenciará o manejo da obesidade porque dará mais base para que seja adicionada a pesquisa do vírus à rotina médica ou às estratégias de saúde pública e que haja o desenvolvimento de vacinas para a prevenção da infecção pelo AdV36 e tratamento específico.

Uma alternativa plausível é contar com apoio de políticas públicas, assim como Hill já havia chamado a atenção no ano de 2000, para que seja aumentado a

divulgação das alterações relacionadas com o AdV36, para aumento do incentivo financeiro (tanto para a redução dos custos das instituições pesquisadoras e dos pesquisadores envolvidos, assim como para redução de impostos ou subsídio para redução do custo para o diagnóstico do AdV36, por exemplos). Tais medidas podem levar a pesquisas futuras com uma amostra mais considerável em número absoluto.

Tabela 1: Síntese dos principais resultados dos estudos relacionados ao Adenovírus 36 humano, a obesidade e os fatores metabólicos.

Autor, ano País	Amostra (n) Faixa etária Tipo de estudo	Diagnóstico do AdV36 e principais medidas	Prevalência do AdV36				Principais desfechos no grupo positivo para o AdV36 e outros dados importantes	Conclusão principal (original dos autores)
			Geral	Obesos	Não obesos	Valor de *p*		
Atkinson[30], 2005 **EUA**	n: 502 (360 obesos) + 56 gemelares Adultos Coorte	AdV36:SNA IMC/gordura corporal/Perfil lipídico	24,7%	30%	11%	<0,001	Níveis séricos de colesterol total e TGC menores (p<0,0001) Gêmeos: >IMC e > percentual de gordura corporal (p<0,04)	AdV36 está associado com aumento do peso corporal e com melhores níveis dos lipídeos séricos em humanos
Trovato[31], 2009 **Itália**	n: 203 (68 obesos) Adultos Caso/controle	AdV36: SNA IMC/gordura corporal/Perfil lipídico/Glicemia/Insulinemia/ Resistência a insulina/cintura	43,3%	64,7%	32,6%	<0,0001	<HDL (p=0,005); >TGC (p=0,02);> resistência a insulina (p<0,0001); >insulinemia (p=0,002);>IMC (p<0,0001)	AdV36 está significativamente associado com a obesidade, principalmente em mulheres. O status para AdV36 pode ser um marcador para perfil clínico-metabólico precedendo a obesidade e o Diabetes Mélito (DM)
Atkinson[45], 2010 **Coréia do Sul**	n: 84 (obesos) Criançase adolescentes Transversal	AdV36:SNA IMC/Glicemia Perfil lipídico/ cintura	30%				> IMC (p<0,01), >Cintura (p=0,05)	AdV36 é comum nas crianças coreanas obesas e correlaciona-se com a obesidade
Broderick[59], 2010 **EUA**	n: 293 (146 obesos) Adultos(Militares) Caso/controle	AdV36:SNA IMC/Perfil lipídico	36,5%	34,3%	38,8%	>0,05	Perfil lipídico semelhante	Não identificada associação entre AdV36e a obesidade ou com o perfil lipídico
Gabbert[46], 2010	n: 124 (67 obesos)	AdV36:SNA IMC/cintura	15%	22,4%	7%	<0,05	Perfil lipídico semelhante	AdV36 está associado com aumento do peso corporal em crianças

EUA	Crianças e adolescentes Transversal							
Na[47], 2010 **Coréia do Sul**	n: 314 (255 obesos) Crianças e adolescentes Coorte	AdV36:SNA IMC/gordura corporal/Perfil lipídico/cintura/ glicemia	25,7%	28,6%	13,6%	=0,017	Pior perfil lipídico mas não significativo, exceto para TGC, pior nos obesos positivos para oAdV36 (p<0,001)	AdV36parece estar fortemente associado comhipertrigliceridemia em crianças escolares coreanas independentemente da obesidade
Trovato[32], 2010 **Itália**	n: 179 (65 com EHNA + 114 com sobrepeso e sem EHNA) Adultos Desenho “indefinido”	AdV36:SNA IMC/Ecografia hepática/Perfil lipídico/Bioimpedância/Resistência a insulina	41,3%	46,5% (Sem EHNA)	32,3% (com EHNA)	=0,036	Com EHNA: > IMC (p=0,022) e >massa gorda (p=0,044); Perfil lipídico semelhante. Sem EHNA: HDL menor (p=0,003). Demais, semelhantes	AdV36está associado com a adiposidade nos pacientes com EHNA e menor ocorrência de EHNA.
Goossens[60], 2011 **Holanda e Bélgica**	n: 509 (4 grupos) + 31 (obesidade severa) Adultos Coorte	AdV36:SNA + PCR IMC	5,5%	3,9%	5,7%		Sem diferença estatística entre os grupos. Nao encontrado DNA viral em tecido adiposo de 31 obesos severos	Não encontrado correlação entre o AdV36 e a obesidade. Não encontrado DNA viral no tecido adiposo de 31 obesos severos.
Almgren[33], 2012 **Suécia**	n1= 1946 (424 adolescentes -221 obesos; + 1522 Adultos-787 obesos) n2= 89 doadores anonimos (2009) Caso-controle/ Coorte/Transversal	AdV36: ELISA IMC/gordura corporal/Perfil lipídico/glicemia /Insulinemia/Resistência a insulina	24,5% (10-18 anos) 19,4% adulto	28,8% (10-18 anos) 28% (mulher) 20,6% adultos	20,1% (16-18 anos) 15,6% (mulher) 18,2%	0,047 0,0002 >0,05	Semelhante perfil lipídico.Aumento na prevalência do AdV36 7,2% (1992-1998) para 17,6% (2002-2006) e 18,2% (2009)	AdV36 está associado com obesidade infantil e com obesidade severa no sexo feminino. Houve aumento na prevalência do AdV36 nos períodos seguintes avaliados, semelhantemente ao que ocorreu com a obesidade
Na[34], 2012	n: 540	AdV36: SNA	34,2%	30%	32,8%	>0,05	Prevalência doAdV36	AdV36 está fortemente

Coréia do Sul	(180 obesos) Adultos Desenho “indefinido”	IMC/ Glicemia/ Perfil lipídico					de40% nos pacientes com sobrepeso. Perfil lipídico não significativo Obeso= IMC >25kgm^2	associado com o sobrepeso, mas não com a obesidade do coreano adulto
Tosh[48], 2012 **EUA**	n: 13 obesos Adolescentes Desenho “indefinido”	AdV36: ELISA IMC	46,2%			<0,05	AdV36+: IMC=43,5kgm^2 AdV36 -: IMC=35,4kgm^2 (p<0,05)	Prevalência alta. AdV36 está significativamente associado com IMCs maiores
Trovato[35], 2012 **Itália**	n: 62 (obesos e sobrepeso) Adultos com EHNA Intervenção Acompanhamento	AdV36:SNA IMC/gordura corporal/Perfil lipídico/Glicemia/Insulinemia/ Resistência a insulina	40,3%			<0,05	>IMC e >glicemia jejum no início do estudo (p=0,03), >perda de peso (p=0,035), >queda da resistência a insulina(p=0,034) e < EHNA pós intervenção. Demais, semelhantes	AdV36 está significativamente associado com melhor resultado (após intervenção dietética direcionada) na perda de peso, na resistência à insulina e no controle da EHNA
Laing[49], 2013 **EUA**	n: 115 (22 obesas) Adolescentes femininas (18-19 anos) Transversal	AdV36:ELISA Resistência óssea/Gordura corporal	53,9%	63,6% Alto percen-tual de gordura	51,6% Baixo percen-tual de gordura	=0,017	Menor resistência ao nível do rádio (p<0,03) se maior adiposidade	Associação de alto percentual de gordura corporal e AdV36 diminui resistência óssea no antebraço no final da adolescência em adolescentes femininas
Lin[36], 2013 **EUA**	n: 1400 Adultos Hispano-americanos Coorte retrospectiva	AdV36: SNA IMC/Glicemia/ Insulinemia/ Gordura corporal	14,5%			<0,05	Homens:>Adiposidade Mulheres nao obesas: < insulinemia e <glicemia. Grupo: mais baixos niveis de glicemia	Esse estudo fortalece a plausabilidade de que o AdV36 aumenta a adiposidade e melhora a glicemia em humanos
Parra-Rojas[50], 2013 **México**	n: 157 (87obesas) Crianças Transversal	AdV36:ELISA IMC/glicemia/Massa gorda/ insulina/Perfil lipídico/Prega	79,3%	58,6%	41,4%	=0,007	Menor HDL (p=0,03)	AdV36 está associado com a obesidade e com baixos níveis de HDL

		cutânea/Resistência insulina						
Vander Wal[51], 2013 **USA**	n: 73 (obesos) Adolescentes (10-17 anos) Longitudinal	AdV36:SNA IMC/glicemia/ Massa gorda/ insulina/Perfil lipídico	22,5%			<0,05	*Baseline*: < Colesterol total e < TGC (p<0,05) Após 1mês:< redução IMC se infecção prévia pelo AdV36 (p<0,05)	O status para AdV36 mostrou uma fraca associação com a resposta ao tratamento mas esteve associado com um perfil lipídico melhor
Aldhoon-Hainerova[52], 2014 **República Tcheca**	n: 1179 (428 obesos) Crianças adolescentes Coorte	AdV36:ELISA IMC/glicemia/ Massa gorda/ insulina/Perfil lipídico	26,5%	28%	22%	=0,016< 0,05	Prevalência de 40% se sobrepeso (p<0,001), 32,5% no sexo feminino e 19,7% no masculino. Colesterol total e LDL piores (p<0,05)	AdV36 está associado com a obesidade, principalmente com o sobrepeso.Também com massa gorda, aumento de colesterol total e LDL e mais baixos níveis de glicose
Almgren[37], 2014 **Suécia**	n: 1734 (289diabéticos +501PréDM + 944Sem DM) Adultos Desenho “indefinido”	AdV36:ELISA IMC/TTG/Glicemia/Insulinemia /IGFBP-1/ resistência a insulina/TGC	12,1%	3,9% (DM2)	15,8% (TTG normal)	<0,005	Prevalência em Pré DM: 13,4% Sem diferença na prevalência entre obesos e não obesos nos pacientes com TTG normal	AdV36 está em associação com menor ocorrência de DM2 e com maior sensibilidade à insulina, principalmente em mulheres
Berger[61], 2014 **EUA**	n: 291 (61 obesos) 9-13 anos Coorte	AdV36:ELISA IMC/gordura corporal/Massa gorda/marcadores inflamatórios Partes moles sem gordura	42%	26,2%	46,1%	>0,05 (inversamente)	Prevalência maior quando níveis de marcadores inflamatórios maiores (p<0,03)	AdV36 pode estar associado com biomacadores inflamatórios mas não com a adiposidade
Bil-Lula[37], 2014	n: 200 (100 obesos)	AdV36, AdV31 e AdV5: SNA	6,8% AdV36	13,5%	1,9%	=0,03	TGC maior e HDL menor (p<0,05)	AdV36 e AdV31 estão associados com a obesidade em poloneses
Polônia	Adultos Desenho “indefinido”	IMC/Cintura/ Perfil lipídico/	31,3% AdV31	47%	20%	=0,01		

		Leptina/PCR						
Cakmakliogullari[53],2014 **Turquia**	n: 120 (60 obesos) Crianças e adolescentes Transversal	ADV36, ADV 5: SNA IMC/Perfil lipídico/Leptina	18,3%	26,6%	10%	=0,018	Prevalência do AdV5: 28.3% (obesas) e 6.6% (não obesas) [p=0,02] Perfil lipídico semelhante	Identificado associação entre adenovirus e obesidade infantil
Jiao[39], 2014 **China (uigures)**	n 185 (90 obesos) Adultos Desenho “indefinido”	AdV36:ELISA + PCR IMC/Glicemia/ Perfil lipídico/ Visfatina e Adiponectina	49,2%	58,8%	40%	<0,05	Visfatina e adiponectina mais elevadas e TGC mais baixa nos obesos (p<0,05) Valores para CD68 no tecido gorduroso elevados em obesos (p<0,05)	AdV36 está associado com a obesidade de pacientes da região de Xinjiang. AdV36 pode ser um fator relacionado com a infiltração macrofágica no tecido adiposo de obesos. O aumento dos níveis de Visfatina e Adiponectina pode ser um resultado da ação do AdV36 em obesos
Voss[62], 2014 **USA**	n:500 Militares (18-22 anos de idade) Coorte	AdV36: ELISA IMC/Diagnóstico clínico de obesidade em prontuários	20,8%	22,8%IMC=25	18,8% Sobrepeso	>0,05	IMC semelhante. AdV36+: > chance de diagnóstico clínico de obesidade (OR 1,8; p=0,04), principalmente com IMC baixo no inicio do estudo	Não encontrado associação entre AdV36e a obesidade. Maior chance de diagnóstico clínico de obesidade entre os infectados, principalmente aqueles inicialmente magros.
Dusatkova[54], 2015 **República Tcheca**	n: 1027 (487obesos e com sobrepeso) Adolescentes (13-18a) Coorte	AdV36: ELISA IMC/Pesquisa de variação genética relacionada a obesidade	26,4%	31,6%	21,6%	<0,05	Variação de dois genes (PCSK1 e BDNF) Foi associado comAdV36 (p=0,033 e p=0,016)	Risco de obesidade relacionada àvariação genética está associado ao AdV36+
Ergin[40], 2015 **Turquia**	n: 98 (49 obesos)	AdV36: SNA + PCR	6,1%	12,2% (SNA)	0%	<0,05	IMC e leptina mais elevados e adiponectina mais baixa em AdV36+	Não encontrado DNA de AdV36no tecido adiposo. Anticorpos nos obesos

	Adultos Transversal e Caso-controle	IMC/Perfil lipídico/Leptina e Adiponectina					(p<0,001). Perfil lipídico semelhante no status AdV36+, mas muito melhor nos controles (p<0,05)	significativamente mais frequentes que nos controles, sugerindo que o AdV36pode ter um papel na obesidade
Karamese[41], 2015 **Turquia**	n: 130 Adultos (96 obesos) + 146 Crianças/adolescentes (96 obesos) Desenho "indefinido"	AdV36: ELISA IMC/ IL-6/Perfil lipídico/ TNF-a/ Leptina	19,8% 5-17 anos 12,3% Adulto 16,3% Total	27,1% 17,5%	6% 4%	<0,05 <0,05	Leptina mais baixa em AdV36+. Perfil lipídico semelhante	AdV36 pode ser um agente de obesidade na criança e no adulto.
Kocazeybek[55], 2015 **Turquia**	n: 48 (33 com ginecomastia) Adultos Caso controle	AdV36: SNA + PCR Leptina/Adiponectina	16,6% (SNA) 0% (PCR)	24,2% com Ginecomastia	0% sem Ginecomastia	<0,05	Leptina mais elevada e Adiponectina mais baixa (p < 0.0001). Não identificado DNA viral no tecido adiposo	Resultados sugerem haver relação entre o AdV36 e a ginecomastia. A inflamação crônica pelo virus aumenta niveis de leptina (levando ao aumento de estrogênio local, desbalanço estrogênio e androgênio) e ginecomastia
Park[56], 2015 **Coréia do Sul**	n: 79 Adolescentes masculinos 14 anos de idade Transversal e Longitudinal	AdV36: SNA IMC/Massa gorda/gordura corporal/Perfil lipídico/Insulinemia/Glicemia	21,5% (2012) 13,9% (2013)			<0,05	Percentual de gordura e insulinemia maiores significativamente no final do estudo (2013)(p<0,05).Perfil lipídico semelhante	Sugere que AdV36está associado com a adiposidade e afetará o futuro ganho de gordura pelo adolescente
Ponterio[63], 2015 **Itália**	n: 21 (sobrepeso e obesos) Adultos Desenho "indefinido"	AdV36: PCR IMC/cintura/ perfil lipídico/ Insulinemia/ Glicemia	19%			>0,05	Sem diferença estatistica em função do "n"	O estudo mostra que alguns indivíduos portam o AdV36na gordura visceral
Sabin[42], 2015	n: 449 plasmas	AdV36: ELISA	19,8%	21,3%	11,6%	=0,02	24,4% dos que se	Indivíduos que ganharam

Finlândia	(Young Finns Study) Diversas faixas etárias Longitudinal/Coorte	IMC/cintura	crian-ça 16,7% adulto	(Na fase adulta são os novos obesos)	(na fase adulta são magros desde infancia)		mantiveram magros e 32,3% daqueles que se tornaram adultos obesos tiveram AdV36.	peso no período são aqueles mais provavelmente AdV36+ na fase adulta (houve queda na prevalência naqueles que se mantiveram magros). Demais medidas não significativas
Waye[43], 2015 **China**	n: 303 (163 obesos) Adultos Desenho "indefinido"	AdV36: PCR + SNA IMC/Perfil lipídico	7,2% (PCR) 17,2% (SNA) 13,2% (fezes)	7,4% (PCR) 22,5% (SNA) 11%	7,1% (PCR) 12,7% (SNA) 16%	=0,56 =0,014	Semelhante perfil lipídico(<HDL, mas diferença desaparece com o ajuste). AdV36nas fezes: 35% de magros com DM e em 11% de magros sem DM (p=0,042)..	Obesos ou diabéticos tiveram maior prevalência de AdV36. DM não obesos tem AdV36nas fezes em maior proporção que magros sem DM. Achados apontam para possível papel da infecção na obesidade e no DM
Kocazeybek[57], 2017 **Turquia**	n: 133 (71 obesos) Crianças e adolescentes Caso-controle	AdV36: SNA IMC/IL-6/Perfil lipídico/Leptina e Adiponectina	7,5%	12,7%	1,6%	<0,05	Pior Perfil lipídico, Leptina aumentada e Adiponectina diminuída (p<0,05)	Sugere que AdV36está associado com a obesidade infantil, incluindo aumento nos níveis de IL-6 e redução da adiponectina
Tosh[58],2017 **USA**	n: 78 (41obesos) 10-18anos Caso-controle	AdV36: ELISA IMC	33,3%	43,9%	21,6%	=0,038		AdV36+ é mais frequenteem adolescentes obesos que nos não obesos, sugerindo uma correlação entre o AdV36e a obesidade
Zhou[64], 2018 **China**	n: 824 (161 obesos) População Han Transversal	AdV36: ELISA Perfil lipídico/ IMC/glicemia/ insulinemia/ resistencia a insulina	49,8%	42,9%	51,4%	<0,05	Perfil lipídico e demais medidas: semelhantes	Prevalência alta. Sugere que AdV36está associado com a perda de peso na população Han

Sapunar[44], 2019 **Chile**	n: 250 (151obesos) Adultos Caso/controle	AdV36: ELISA IMC/Perfil lipídico/Glicemia/Leptina/ insulinemia/ Adiponectina/Resistência à insulina	48,8%	58%	34%	<0,001	TGC e VLDL menores (p<0,05). Obesos AdV36+: < dosagem de Leptinemia (p<0,014), glicemia, insulinemia e resistência à insulina (p<0,05)	Os resultados evidenciam que há contribuição da infecção prévia pelo AdV36 para o aumento do risco de obesidade na população chilena adulta, além de alterações significativas no perfil lipídico, no controle glicêmico e a na leptinemia

Abreviaturas da tabela: USA: Estados Unidos da América, AdV36: Adenovírus humano subtipo 36, AdV5: Adenovírus humano subtipo 5, AdV31: Adenovírus humano subtipo 31, SNA: Serum Neutralization Assay (Neutralização Sérica de anticorpos), ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Imunoensaio enzimático), PCR: Polymerase Chain Reaction (Reação da Polimerase em Cadeia), DNA: Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico), IMC: Índice de Massa Corporal, HDL: High Density Lipoprotein (Colesterol HDL ou de Alta densidade), LDL: Low Density Lipoprotein (Colesterol LDL ou de Baixa densidade), VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Colesterol VLDL ou de muito baixa densidade), TGC: Triglicerídeos, DM: Diabete Mélito, DM2: Diabete Mélito tipo 2, PréDM: Pré Diabete Mélito, TTG: Teste de Tolerância à Glicose, EHNA: Esteatose Hepática Não Alcoólica, CD68: Cluster of Differentiation 68 (Aglomerado de Diferenciação 68), PCSK1: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (Gene codificador da proteína convertase tipo 1), BDNF: Brain-derived neurotrophic factor gene (gene codificador do fator neurotrófico derivado do cérebro), IGFBP-1: Insulin-like growth factor-binding protein 1,IL-6: Interleucina 6, TNF-a: tumor necrosis factor alpha (Fator de necrose Tumoral alfa)

REFERÊNCIAS

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Authors: World Health Organization. Number of pages: 252. Publication date: 2000.

2. WHO. Obesity and overweight. [Atualizado em 16 de fevereiro de 2018; acesso em 05 de janeiro de 2019]. Disponível em: http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight

3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis. Lancet. 2014; 384:766-81.

4. Ministério da Saúde. Portal Brasil. [Atualizado em abril de 2015; acesso em 05 de janeiro de 2019]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/ministerio/principal/portal-dcnt/mais-sobre-portal-dcnt?start=10/ e http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/metade-dos-brasileiros-esta-com-excesso-de-peso

5. Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR, Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(9):513-25.

6. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. Int J Obes. 2013; 37(3):333-40.

7. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. Int. J. Clin. Pract. 2004; 58:573-80.

8. Roswall, N, Li, Y, Sandin, S, Ström, P, Adami, HO, Weiderpass, E. Changes in body mass index and waist circumference and concurrent mortality among Swedish women. Obesity 2017; 25(1):215-22.

9. Campitelli MA, Rosella LC, Kwong JC. The association between obesity and outpatient visits for acute respiratory infections in Ontario, Canada. Int J Obes. 2014; 38:113-19.

10. Hill JO, Wyatt HR, Melanson EL. Genetic and environmental contributions to obesity. Med Clin North Am. 2000; 84:333-45.

11. Campbell AMLV. Genetics of obesity. Aust Fam Physician. 2017; 46(7):456-9.

12. Aveyard P, Lewis A, Tearne S, Hood K, Christian-Brown A, Adab P, et al. Screening and brief intervention for obesity in primary care: a parallel, two-arm, randomised trial. Lancet. 2016; 356:2492-500.

13. EnglishWJ, Williams DB. Metabolic and Bariatric Surgery: A Viable Treatment Option for Obesity. Prog Cardiovasc Dis. Epub 2018 Jun 25.

14. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. Metab Syndr Relat Disord. 2015; 13(10):423-44.

15. Dhurandhar NV. Is obesity caused by an adenovirus? Expert Rev Anti-Infect Ther. 2012; 10:521-4.

16. Kim JY, Van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007; 117(9):2621-37.

17. Lyons MJ, Faust IM, Hemmes RB, Buskirk DR, Hirsch J, Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. Science. 1982; 216:82-5.

18. Verlaeten O, Griffond B, Khuth ST, Giraudon P, Akaoka H, Belin MF, et al. Down regulation of melanin concentrating hormone in virally induced obesity. Mol Cell Endocrinol. 2001; 181:207-19.

19. Herden C, Herzog S, Richt JA, Nesseler A, Christ M, Failing K, et al. Distribution of Borna Disease Virus in the brain of rats infected with an obesity-inducing virus strain. Brain Pathology. 2000; 10:39-48.

20. So PW, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculations. Int J Obes. 2005; 29(6):603-6.

21. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang HM, Rathod M, Jen KL, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. Obesity. 2006; 14:1905-13.

22. Carter JK, Ow CL, Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. Infect Immun. 1983; 39:410-22.

23. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. Vet Microbiol. 1992; 31:101-7.

24. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25:990-6.

25. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 290:190-4.

26. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. J Nutr. 2002; 132:3155-60.

27. Kapila M, Khosla P, Dhurandhar NV. Novel short-term effects of adenovirus ad-36 on hamster lipoproteins. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28:1521-7.

28. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24:989-96

29. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. Obes Res. 1997; 5:464-9.

30. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. Int J Obes. 2005; 29(3):281-6.

31. Trovato GM, Castro A, Tonzuso A, et al. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. Int J Obes. 2009; 33(12):1402-9.

32. Trovato GM, Martines GF, Garozzo A, et al. Ad36 adipogenic adenovirus in human non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2010; 30:184-90.

33. Almgren M, Atkinson R, He J, et al. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. PLoS One. 2012; 7(7):e41652.

34. Na HN, Kim H, Nam JH. Novel genes and cellular pathways related to infection with adenovirus-36 as an obesity agent in human mesenchymal stem cells. Int J Obes. 2012; 36:195-200.

35. Trovato GM, Martines GF, Trovato FM, Pirri C, Pace P, Garozzo A, et al. Adenovirus-36 seropositivity enhances effects of nutritional intervention on obesity, bright liver, and insulin resistance. Dig Dis Sci. 2012; 57(2):535-44.

36. Lin WY, Dubuisson O, Rubicz R, Liu N, Allison DB, Curran JE, et al. Long-term changes in adiposity and glycemic control are associated with past adenovirus infection. Diabetes Care. 2013; 36(3):701-7.

37. Almgren M, Atkinson RL, Hilding A, He J, Brismar K, Schalling M, et al. Human adenovirus-36 is uncommon in type 2 diabetes and is associated with increased insulin sensitivity in adults in Sweden. Ann Med. 2014; 46(7):539-46.

38. Bil-Lula I, Stapor S, Sochocka M, Wolyniec M, Zatonska K, Ilow R, et al. Infectobesity in the polish population - Evaluation of an association between adenoviruses type 5, 31, 36 and human obesity. Int J Virol Mol Biol. 2014; 3(1):1-8.

39. Jiao Y, Mao X, Chang X, Abudureyimu K, Zhang C, Lu J, et al. Adenovirus36 infection expresses cellular APMI and Visfatin genes in overweight Uygur individuals. Diagn Pathol. 2014; 9(1):83-9.

40. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, et al. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: the first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. Microb Pathog. 2015; 80:57-62.

41. Karamese M, Altoparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. Epidemiol Infect. 2015; 143:3550-6.

42. Sabin MA, Burgner D, Atkinson RL, Pei-Lun LZ, Magnussen CG, Cheung M, et al. Longitudinal investigation of adenovirus 36 seropositivity and human obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Int J Obes (Lond). 2015; 39(11):1644-50.

43. Waye MM, Chan JC, Tong PC, Ma R, Chan PK. Association of human adenovirus-36 with diabetes, adiposity, and dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. Hong Kong Med J. 2015; 21(Suppl 4):45-7.

44. Sapunar J, Fonseca L, Molina, Ortiz E, Barra MI, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. Int J Obes. 2019; 43(1).

45. Atkinson RL, Lee I, Shin HJ, He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. Int J Pediatr Obes. 2010; 5:157-60.

46. Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents. Pediatrics. 2010; 126:721-6.

47. Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I, Nam JH. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean school children. Int J Obes. 2010; 34:89-93.

48. Tosh AK, Broy-Aschenbrenner A, El Khatib J, Ge B. Adenovirus-36 antibody status & BMI comparison among obese Missouri adolescents. Mo Med. 2012; 109:402-3.

49. Laing EM, Tripp RA, Pollock NK, Baile CA, Della-Fera MA, Rayalam S, et al. Adenovirus 36, adiposity, and bone strength in late-adolescent females. J Bone Miner Res. 2013; 28:489-96.

50. Parra-Rojas I, Del Moral-Hernandez O, Salgado-Bernabe AB, Guzman-Guzman IP, Salgado-Goytia L, Munoz-Valle JF. Adenovirus 36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. Int J Endocrinol. 2013; 2013:463194.

51. Vander Wal JS, Huelsing J, Dubuisson O, Dhurandhar NV. An observational study of the association between adenovirus 36 antibody status and weight loss among youth. Obes Facts. 2013; 6:269-78.

52. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, et al. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. Int J Obes. 2014; 38(2):285-91.

53. Cakmakliogullari EK, Sanlidag T, Ersoy B, Akcali S, Var A, Cicek C. Are human adenovirus-5 and 36 associated with obesity in children? J Invest Med. 2014; 62:821-4.

54. Dusatkova L, Zamrazilova H, Aldhoon-Hainerova I, Atkinson RL, Sedlackova B, Lee ZP, et al. Association of adenovirus 36 infection with obesity-related gene variants in adolescents. Physiol Res. 2015; 64(S2):S197-S202.

55. Kocazeybek B, Saribas S, Ergin S. The role of Ad-36 as a risk factor in males with gynecomastia. Medical Hypotheses. 2015; 85(6):992-6.

56. Park S, Kim J, Shin HJ, Hong YM, Sheen YH, Park HL, et al. Tracking Study About Adenovirus 36 Infection: Increase of Adiposity. J Microbiol Biotechnol. 2015; 25(12):2169-72.

57. Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. Microb Pathog. 2017; 108:27-31.

58. Tosh AK, Wasserman MG, McLeay Ii MT, Tepe SK. Human adenovirus-36 seropositivity and obesity among Midwestern US adolescents. Int J Adolesc Med Health. Epub 2017.

59. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. Int J Obes. 2010; 34:302-8.

60. Goossens VJ, de Jager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, et al. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. Obesity. 2011; 19(1):220-1.

61. Berger PK, Pollock NK, Laing EM, Warden SJ, Hill Gallant KM, Hausman DB, et al. Association of adenovirus 36 infection with adiposity and inflammatory-related markers in children. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(9):3240-6.

62. Voss JD, Burnett DG, Olsen CH, Haverkos HW, Atkinson RL. Adenovirus 36 Antibodies associated with clinical diagnosis of overweight/obesity but not BMI gain: A military cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(9):E1708-12.

63. Ponterio E, Cangemi R, Mariani S, Casella G, De Cesare A, Trovato FM, et al. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue. Int J Obes. 2015; 39(12):1761-4.

64. Zhou Y, Pan Q, Wang X, Zhang L, Xiao F, Guo L. The relationship between human adenovirus 36 and obesity in Chinese Han population. Biosci Rep. 2018; 38.

65. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nacíon. Alimentación saludable, sobrepeso y obesidad en Argentina. [Atualizado em setembro de 2017; acesso em 14 de julho de 2018]. Disponível em: http://www.msal.gob.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001137cnt-2017-09_cuadernillo-obesidad.pdf.

66. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. [Atualizado em 2011;

acesso em 14 de julho de 2018].Disponível em: http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/2011_STEPS_Paraguay_leaflet.pdf.

67. Ministerio de Salud Pública. Programa de Prevención de Enfermedades no Transmisibles. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades no Transmisibles. [Atualizado em 2013; acesso em 15 de julho de 2018].Disponível em: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/2da%20Encuesta%20Factores%20de%20Riesgo.pdf.

68. Rio FV. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Obesidad y falta de conciencia de la sociedad chilena. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. [Atualizado em janeiro de 2018; acesso em 14 de julho de 2018].Disponível em: http://inta.cl/encuesta-nacional-de-salud-2016-2017-obesidad-y-falta-de-conciencia-de-la-sociedad-chilena.

69. Hainer V, Zamrazilová H, Kunešová M, Bendlová B, Aldhoon-Hainerová I, et al. Obesity and infection: reciprocal causality. Physiol Res 2015; 64(S2):S105-19.

70. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. Ann. Surg. 2009; 250:166-72.

71. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza a(h1n1) disease. PLoS ONE. 2010; 5:e9694.

72. Arslan E., Atilgan H., Yavasoglu I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects. Eur J Intern Med. 2009; 20:695-7.

73. Uberos J, Molina-Carballo A, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R, Munoz-Hoyos A. Overweight and obesity as risk factors for the asymptomatic carrier state of neisseria meningitidis among a paediatric population. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29:333-4.

74. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015; 33(7):673-89.

75. Liu ju, Yao J, Ji G, Qian L, Wang J, Zhang G, et al. Obesity: Pathophysiology and Intervention. Nutrients. 2014; 6:5153-83.

76. Frazao E, Allshouse J. Strategies for intervention: Commentary and debate. J Nutr. 2003; 133:844S-7S.

77. Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: Pathways and genes. Obesity. 2008; 16:S11-S22.

78. Dhurandhar N.V. Infectobesity: Obesity of infectious origin. J Nutr. 2001; 131:2794S-7S.

79. Hur SJ, Kim DH, Chun SC, Lee SK. Effect of adenovirus and influenza virus infection on obesity. Life Sciences. 2013; 93:531-5.

80. Dhurandhar N.V. A framework for identification of infections that contribute to human obesity. Lancet Infect. Dis. 2011; 11:963-69.

81. Hegde V, Dhurandhar NV. Microbes and obesity: Interrelationship between infection, adipose tissue and the immune system. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:314-20.

82. Rathod MA, Rogers PM, Vangipuram SD, McAllister EJ, Dhurandhar NV. Adipogenic cascade can be induced without adipogenic media by a human adenovirus. Obesity. 2009; 17:657-64.

83. Lynch JP III, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. Semin Respir Crit Care Med. 2011; 32:494-511.

84. Lynch JP III, Kajon AE. Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Semin Respir Crit Care Med 2016; 37:586-602.

85. Sandkovsky U, Vargas L, Florescu DF. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment. Curr Infect Dis Rep 2014; 16(8):416-23.

86. Ponterio E, Gnessi L. Adenovírus 36 and obesity: An overview. Viruses. 2015; 7(7): 3719-40. Epub 2015 Jul 8.

87. Wigand, R., Gelderblom, H. & Wadell, G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. Archives of Virology. 1980; 64: 225-33.

88. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. International Journal of Obesity. 2008; 32:397-406.

89. Thai M, Graham NA, Braas D, Nehil M, Komisopoulou E, Kurdistani SK, et al. Adenovirus E4ORF1-induced MYC activation promotes host cell anabolic glucose metabolism and virus replication. Cell Metabolism. 2014; 19(4):694-701.

90. Dhurandhar NV. Insulin sparing action of adenovirus 36 and its E4orf1 protein. J Diabetes Complications. 2013; 27(2):191-9.

91. Kusminski CM, Gallardo-Montejano VI, Wang ZV, Hegde V, Bickel PE, Dhurandhar NV, et al. E4orf1 induction in adipose tissue promotes insulin-independent signaling in the adipocyte. Mol Metab. 2015; 4(10):653-64.

92. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, Heydari AR, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. Int J Obes. 2007; 31:87-96.

93. Rogers PM, Mashtalir N, Rathod MA, Dubuisson O, Wang Z, Dasuri K, et al. Metabolically Favorable Remodeling of Human Adipose Tissue by Human Adenovirus Type 36. Diabetes. 2008; 57(9):2321-31.

94. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. FASEB J. 1999; 13(2):305-12.

95. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. J Med Virol. 2003; 70:228-39.

96. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P, et al. Adipogenic human adenovirus ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. Stem Cells. 2008; 26:969-78.

97. Krishnapuram R, Dhurandhar E J, Dubuisson O, Kirk-Ballard H, Bajpeyi S, Butte N. Template to improve glycemic control without reducing adiposity or dietary fat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011; 300: E779-89.

98. Kolesar JM, Miller JA, Dhurandhar NV, and Atkinson RL. Direct quantification of AD-36 adenovirus DNA by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000; 744(1):1-8.

99. Obesity Research, Testing and Services. Site: http://adv36.com/SERVICES.

100. Yeung R, Eshaghi A, Lombos E, Blair J, Mazzulli T, Burton L, et al. Characterization of culture-positive adenovirus serotypes from respiratory specimens in Toronto, Ontario, Canada: September 2007–June 2008. Virol J 2009; 6:11.

101. Chappell CL, Dickerson M, Day RS, Dubuisson O, Dhurandhar NV. Adenovirus 36 antibody detection: Improving the standard serum neutralization assay. J Virol Meth. 2017; 239:69-74.

102. Dubuisson O, Day RS, Dhurandhar NV. Accurate identification of neutralizing antibodies to adenovirus Ad36 - a putative contributor of obesity in humans. J Diabetes and Its Complications. 2015; 29:83-7.Nam JH, Na HN, Atkinson RL, Dhurandhar NV. Genomic stability of adipogenic human adenovirus 36. Int J Obes. 2014; 38(2):321-4.

103. Lu X, Erdman DD. Molecular typing of human adenoviruses by PCR and sequencing of a partial region of the hexon gene. Arch Virol 2006; 151(8):1587-602.

104. Na HN, Nam JH. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine: vaccination against the obesity agent adenovirus 36. Int J Obes. 2014; 38:1470-4.

105. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: Is increased fatness commensurate with long-term efficacy? Int J Obes Relat Disord. 2003; 27(2):147-6.

106. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Diabetes. 2005; 54(8):2460-70.

107. Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, Kahn BB. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. J Biol Chem. 1993; 268(30):22243-6.

108. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007; 117(9):2621-37.

109. Lång P, van Harmelen V, Rydén M, Kaaman M, Parini P, Carneheim C, et al. Monomeric tartrate resistant acid phosphatase induces insulin sensitive obesity. PLoS One. 2008; 3(3):e1713.

110. Khan T[1], Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. Mol Cell Biol. 2009; 29(6):1575-91.

111. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015; 4:1.

112. Bern University. STROBE Statement: Home [Internet]. Bern University. 2017 [cited 2018 Nov 19]. Available from: https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home.

113. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: A meta-analysis of observational studies. PLoS ONE. 2012; 7(7):42031. Epub 2012 Jul 27.

114. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt , Zhang F, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects. Obesity. 2014; 22:895-900.

115. Xu MY, Cao B, Wang DF, Guo JH, Chen KL, Shi M, et al. Human Adenovirus 36 Infection Increased the Risk of Obesity: A Meta-Analysis Update. Medicine. 2015; 94(51):e2357. Epub 2015 Dez 28. 7p.

116. Akheruzzaman M, Hegde V, Dhurandhar NV. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. Obesity Reviews. 2018; 1-11.