Artigo completo

Efeitos da Metformina na regulação do Tecido Adiposo Marrom e níveis de Irisina em Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos: evidências de um estudo clínico randomizado

Effects of Metformin on the Regulation of Brown Adipose Tissue and Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: effects from a Randomized Clinical Study

Fernando Bianco Gonçalves de Farias[1], Juliana Almeida Oliveira[2], Iza Paula da Silva Lopes[2], Pedro Henrique Mendes Silva Bigardi[2], Glaucian Alonço de Oliveira Silva[2], Ana Lúcia Cândido[2], Marcelo Henrique Mamede Lewer[2], Fernando Marcos dos Reis[2], Flávia Ribeiro de Oliveira[2,3].

1. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil
2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil
3. Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

Autor correspondente: Flávia Ribeiro de Oliveira - flavia.ribeirodeoliveira@gmail.com

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma disfunção crônica associada à obesidade e a distúrbios metabólicos, que podem ser amenizados pelo tratamento com metformina. O Tecido Adiposo Marrom (TAM) foi recentemente identificado em humanos adultos, e a irisina é uma miocina que induz a formação de TAM. **Objetivo:** Avaliar se o tratamento de curto prazo com metformina altera a atividade do TAM e os níveis plasmáticos de irisina em mulheres com SOP. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado em que as participantes foram divididas aleatoriamente para receber metformina (1500 mg/dia, n=21) ou placebo (n=24) durante 60 dias. A atividade do TAM foi avaliada por tomografia por emissão de pósitrons com 18F-FDG (PET-CT) e os níveis plasmáticos de irisina foram medidos por ensaio imunológico. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes em termos de idade, medidas corporais, perfil metabólico e fenótipos de SOP. A atividade do TAM não apresentou mudanças significativas nas mulheres tratadas com metformina (mediana Δ SUVmax = –0,06 g/ml, intervalo interquartil –2,81 a 0,24 g/ml, p=0,484) ou placebo (mediana Δ SUVmax = 0,98 g/ml, intervalo interquartil –2,94 a 4,60 g/ml, p=0,386). Além disso, os níveis plasmáticos de irisina permaneceram inalterados nos grupos tratados com metformina (mediana Δ=–98 ng/ml, intervalo interquartil –366 a 60 ng/ml, p=0,310) e placebo (mediana Δ= 28 ng/ml, intervalo interquartil –1260 a 215 ng/ml, p=0,650). **Conclusão:** Estes resultados sugerem que, em mulheres com SOP, a atividade do TAM e os níveis plasmáticos de irisina podem não se alterar após um tratamento breve com metformina.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico. Tecido Adiposo Marrom. Metformina. Fibronectinas. Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a chronic dysfunction associated with obesity and metabolic disorders that can be ameliorated by treatment with metformin. Brown adipose tissue (BAT) has been recently identified in adult humans, and irisin is a myokine that induces BAT formation. **Objective:** To evaluate whether a short-term treatment with metformin alters BAT activity and plasma irisin levels in women with PCOS. **Methods:** A randomized controlled trial in which participants were randomly assigned to receive metformin (1500 mg/day, n=21) or placebo (n=24) during 60 days. BAT activity was assessed by 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and plasma irisin levels were measured by enzyme immunoassay. **Results:** The groups were similar in age, body measures, metabolic profile, and PCOS phenotypes. BAT activity did not change significantly in women treated with metformin (median Δ SUVmax = –0.06 g/ml, interquartile interval –2.81 to 0.24 g/ml, p=0.484) or placebo (median Δ SUVmax = 0.98 g/ml, interquartile interval –2.94 to 4.60 g/ml, p=0.386). Additionally, plasma irisin levels remained unchanged in the groups treated with metformin (median Δ=–98 ng/ml, interquartile interval –366 to 60 ng/ml, p=0.310) and placebo (median Δ= 28 ng/ml, interquartile interval –1260 to 215 ng/ml, p=0.650). **Conclusion:** These results suggest that in PCOS women, BAT activity and plasma irisin levels may not change after a brief treatment with metformin.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Adipose Tissue, Brown. Metformin. Fibronectins. Insulin Resistance.

DOI: 10.5935/2238-3182.2026v36s9.17

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino que afeta pelo menos uma em cada dez mulheres adultas e é caracterizada por excesso de androgênios, disfunção ovulatória e resistência à insulina. A síndrome se manifesta por uma variedade de sintomas ao longo de um espectro de fenótipos clínicos.[1,2] Embora a resistência à insulina e a intolerância à glicose não sejam critérios de diagnóstico da SOP, estas características são frequentes nessas pacientes e contribuem para a morbidade associada à síndrome.[3]

O Tecido Adiposo Marrom (TAM) é um tecido altamente energético com uma expressão mitocondrial única da Proteína Desacopladora-1 (UCP-1) que converte o gradiente eletroquímico da respiração celular em calor, utilizando glicose e ácidos graxos como substrato.[4-6] Esse processo é regulado pela miosina Irisina, de modo que quanto maior a atividade do TAM, maior o nível de Irisina. A presença de TAM pode ser identificada pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG), um tipo de imagem funcional que avalia áreas de alta atividade metabólica.[7] As células do TAM são encontradas principalmente nas regiões supraclavicular, cervical e paraesternal paraesternal na população adulta[8] e a atividade do TAM está reduzida em pessoas mais velhas e acima do peso.[6,7] Em mulheres com SOP, foi observado que uma circunferência abdominal menor está associada a uma atividade reduzida do TAM na região torácica, mesmo quando o índice de massa corporal (IMC) é semelhante.[9]

Os mecanismos relacionados à resistência à insulina em mulheres com SOP incluem os defeitos na sinalização do receptor de insulina e inibição da captação de glicose mediada pela insulina nos adipócitos.[10] A metformina, uma biguanida que tem sido usada para tratamento da SOP desde 1994, é capaz de reverter a maioria das anormalidades metabólicas da SOP.[11,12] Ao aumentar a sensibilidade à insulina, o tratamento com metformina reduz a produção de androgênios nos ovários e pode restaurar a ovulação em mulheres com SOP.[12] Outro mecanismo de ação da metformina seria o de induzir a transdiferenciação de adipócitos em TAM[13,14] através do aumento da produção de irisina, uma miosina capaz de induzir a ativação de UCP-1, aumentando a formação e atividade do TAM.[15]

Para melhor avaliação do impacto do uso de metformina na regulação do TAM e dos níveis de irisina, um ensaio clínico randomizado duplo cego comparando a metformina com o placebo foi realizado. O estudo buscou avaliar se o tratamento de curto prazo com metformina altera a atividade do TAM e os níveis plasmáticos de irisina em mulheres com SOP.

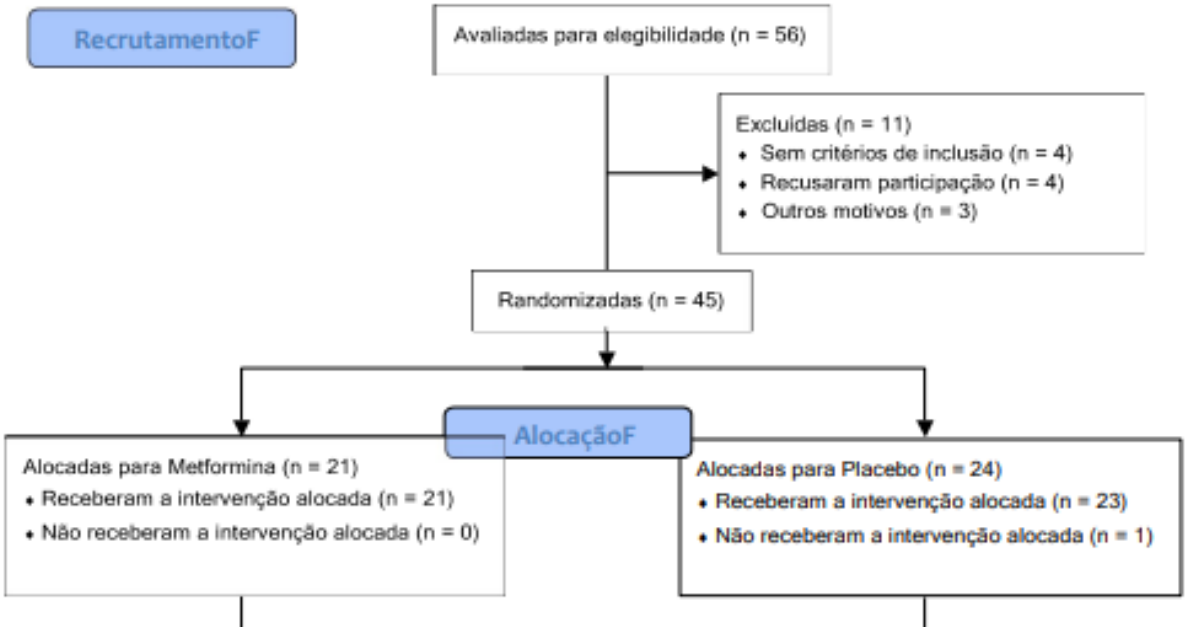
MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo e Registro

Este Ensaio Clínico Randomizado (RCT) foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e da FHEMIG, sendo aprovado sob os pareceres CAAE-UFMG 17127713.2.0000.5149 e CAAE-FHEMIG 17127713.2.3001.5119 (ANEXO 1). Além disso também foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, REBEC (ID Primário RBR-47tvky) e no Registro de Pesquisa em Seres Humanos do Ministério da Saúde (ID do Protocolo 17127713.2.0000.5149).

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas 45 mulheres com SOP com idades entre 18 e 45 anos, recrutadas de abril de 2015 a setembro de 2017, nas unidades ambulatoriais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e da Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (MOV/FHEMIG). O diagnóstico da síndrome foi feito de acordo com os critérios diagnósticos do Grupo de Consenso de Rotterdam ESHRE/ASRM de 2003.[16] Foram excluídas pacientes com hipo ou hipertireoidismo, hiperprolactinemia, deficiência de 21-hidroxilase, síndrome de Cushing e tumores produtores de andrógenos. Também foram excluídas pacientes que haviam usado drogas anti-androgênicas nos últimos 6 meses, qualquer hormônio ou metformina nos últimos 2 meses, mulheres grávidas, puérperas ou amamentando, além de pacientes com diabetes ou intolerância à glicose. O fluxo das pacientes pode ser consultado na figura 1 a seguir.



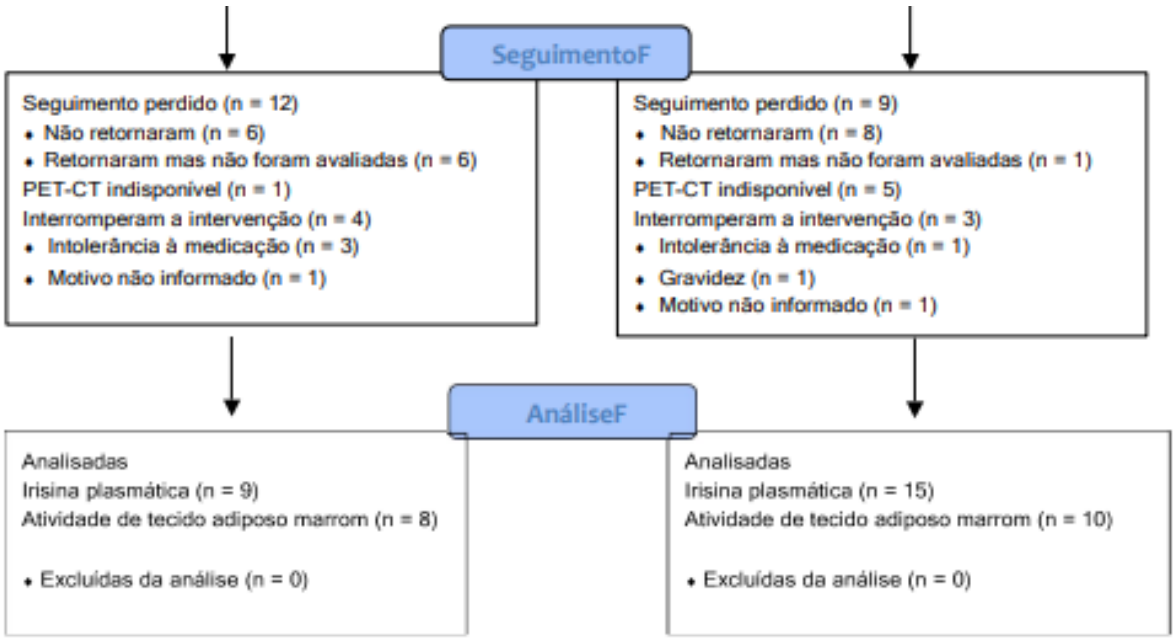


Figura 1. Fluxograma de seleção de participantes do ensaio clínico randomizado

Dados Coletados e Analisados

As medições corporais foram realizadas pelo mesmo profissional com as participantes vestindo roupas leves e sem sapatos. A atividade física foi avaliada através do Questionário Internacional de Atividade Física, quantificada em minutos por semana e classificada em muito ativa, ativa ou sedentária.[17,18] As mulheres foram classificadas como consumidoras de álcool se relataram qualquer quantidade de consumo no mês anterior e como fumantes se fumassem pelo menos um cigarro por dia.[19,20]

A atividade do Tecido Adiposo Marrom (TAM) foi medida com Tomografia por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada (PET-CT) utilizando o isótopo 18F-FDG após 9-12 horas de jejum,[9] com administração intravenosa de 18F-FDG (0,1 mCi/kg) após uma hora de repouso a 19ºC e seguida de outra hora de repouso. Posteriormente, uma varredura PET-CT de corpo inteiro a 20°C utilizando um sistema PET-CT dedicado (Discovery PET-CT 600, GE Healthcare, Milwaukee, EUA). A TC de baixa dose sem realce de contraste foi efectuada primeiro e utilizada para correção de atenuação e fusão de imagens anatómicas [90 kV, 10-120 mAs (smart mA) com 3,75 mm de espessura de secção]. As imagens PET. As imagens PET foram reconstruídas numa matriz de 192 × 192, utilizando um método Ordered Subsets (OSEM), com 2 iterações e 24 subconjuntos.

A captação de 18F-FDG nas áreas de gordura identificadas por TC foi quantificada utilizando uma estação de trabalho dedicada (Xeleris, GE Healthcare).[21] A atividade da TAM foi expressa em g/ml como o valor de captação máxima padronizada (SUVmax), definido como a concentração de radioatividade tecidular (KBq/ml) dividida pela dose de injeção por massa corporal magra (KBq/g). Em cada uma das quatro regiões do corpo (cervico-torácica, axilar, torácica e abdominal), foi delimitada uma região de interesse (ROI) em torno da zona de captação mais densa e utilizada para calcular o SUVmax. O valor mais elevado de captação de MTD foi utilizado como a atividade total de MTD. Todas as imagens foram avaliadas por dois leitores independentes (médico nuclear e radiologista), sem conhecimento dos achados clínicos e dos resultados laboratoriais.

Os níveis plasmáticos de irisina foram medidos a partir de amostras de sangue coletadas às 9:00 da manhã após jejum de 8 horas, entre o 3º e 5º dias do ciclo menstrual,[9] usando um kit ELISA comercial (CUSABIO, número de catálogo CSB-EQ027943HU), seguindo rigorosamente as instruções do fabricante, em duplicado e com o operador cego para o grupo de doentes. Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio, utilizando três amostras de concentração conhecida, foram < 8 e < 10 %, respetivamente. A sensibilidade do ensaio foi de 0,78 ng/ml.

As participantes foram randomizadas para receber 60 dias de tratamento com metformina (Glifage XR, Merck, 3×500 mg, dose única diária à noite, n= 21) ou com o placebo (n= 24).

Perdas Amostrais e Impacto na Análise

O estudo iniciou com a inclusão de 45 mulheres diagnosticadas com SOP, que foram randomizadas para receber metformina (n=21) ou placebo (n=24). No entanto, ao longo dos 60 dias de intervenção, algumas participantes não completaram todas as avaliações. Um fator relevante para a redução da amostra final foi o fechamento temporário do equipamento PET-CT no hospital onde os exames eram realizados, o que impediu a reavaliação de seis participantes que haviam completado o tratamento e retornado para o seguimento. Adicionalmente, houve desistências espontâneas das participantes e dificuldades logísticas que impactaram o acompanhamento. Apesar da análise ter sido conduzida pelo princípio da intenção de tratar modificado, a diminuição no tamanho amostral reduziu o poder estatístico do estudo e pode ter limitado a detecção de efeitos clínicos significativos da intervenção

Modo de Análise dos Dados

Todos as participantes disponíveis para acompanhamento foram incluídas nas análises de desfecho, independentemente da adesão ao protocolo de tratamento, seguindo o princípio de intenção de tratar modificada. As variáveis contínuas foram testadas quanto à distribuição normal pelo teste de Shapiro–Wilk. As variáveis normalmente distribuídas foram expressas como médias ± desvio padrão e comparadas entre grupos usando o teste t de Student não pareado. As variáveis não normais foram expressas como medianas

com quartis e comparadas pelo teste de Mann–Whitney U (entre grupos) ou pelo teste de postos sinalizados de Wilcoxon (pós-tratamento vs. pré-tratamento). As variáveis categóricas foram submetidas ao teste do qui-quadrado com correção de continuidade (Yates) ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. O cálculo do tamanho da amostra indicou que 21 participantes por grupo seriam suficientes para detectar uma diferença mínima de 6g/ml na mudança de atividade do TAM (Δ SUVmax) entre os dois grupos de tratamento com 95% de confiança e 80% de poder estatístico.

As participantes foram aleatoriamente selecionadas para receber 60 dias de tratamento com metformina (Glifage XR, Merck, 3 × 500 mg, dose única diária à noite, n = 21), ou comprimidos de placebo (n = 24). A duração e a dose do tratamento foram escolhidas porque uma revisão sistemática mostrou que 8 semanas (56 dias) e 1500 mg/dia eram o mínimo necessário para obter uma melhoria metabólica em mulheres com SOP.[22] A aleatorização foi efectuada através de uma lista de números aleatórios gerada por computador. O pessoal envolvido na inscrição dos recebeu frascos opacos, selados e numerados sequencialmente frascos selados contendo os comprimidos de metformina ou placebo. O período de intervenção foi de abril de 2015 a setembro de 2017.

A medida primária de resultado foi a alteração do nível total de TAM e a secundária foi a alteração do nível de irisina no plasma.

Todas as participantes disponíveis para acompanhamento foram incluídas nas análises de resultados, independentemente da adesão ao protocolo de tratamento (princípio da intenção de tratar modificado).[23] As variáveis contínuas foram testadas quanto à sua distribuição normal através do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis normalmente distribuídas foram expressas como média ± DP e comparadas entre grupos utilizando o teste t de Student não pareado. As variáveis não normais foram expressas como medianas com quartis e comparadas pelo teste U de Mann-Whitney (entre grupos) ou teste de Wilcoxon (pós-tratamento vs. pré-tratamento).

Variáveis categóricas foram submetidas ao teste de qui-quadrado com correção de continuidade (Yates) ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Todos os testes foram bicaudais e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O cálculo do tamanho da amostra indicou que 21 participantes por grupo seriam suficientes para detectar uma diferença mínima de 6 g/ml na alteração da atividade da MTD (Δ SUVmax) entre os dois grupos de tratamento entre os dois grupos de tratamento com 95 % de confiança e 80 % de poder estatístico.

RESULTADOS

Os grupos eram semelhantes em idade, características antropométricas, perfil metabólico e fenótipos da SOP, conforme pode ser visto na Tabela 1. Ao final dos 60 dias, havia dados de 9 participantes do grupo de metformina e por 15 participantes do grupo placebo. Devido ao período de fechamento do PET-CT no hospital onde o exame era realizado, 6 participantes que haviam completado o tratamento e retornado para acompanhamento não puderam ser reavaliados quanto à atividade de TAM. As características antropométricas, clínicas e bioquímicas foram semelhantes ao comparar todos os participantes randomizados e ao comparar apenas aqueles que estavam disponíveis para acompanhamento.

Tabela 1- Características basais dos participantes do estudo

Variável	Metformina (n = 21)	Placebo (n = 24)	Valor p
Idade (anos)	30,3±4,5	30,9±6,4	0,641
Peso (kg)	73,2±12,7	73,5±13,7	0,873
Altura (cm)	161,4±6,5	160,9±6,0	0,707
Índice de massa corporal (kg/m2)	28,1±4,3	28,3±4,9	0,9
Circunferência da cintura (cm)	91,2±10,8	90,7±13,9	0,932
Fumar (n, %)	2 (10%)	4 (17%)	0,67
Consumo de álcool (n, %)	4 (19%)	6 (25%)	0,729
Duração da atividade física (min/semana)	360 (165–615)	460 (188–715)	0,495
Dieta hipocalórica atual (n, %)	5 (24%)	2 (10%)	0,41
Colesterol sérico (mg/dl) Total HDL-c	 181,5±44,6 48,4±13,9	 194,5±32,5 46,7±11,3	 0,260 0,622
Triglicerídeos (mg/dl)	95 (63–133)	123 (84–167)	0,171
Glicemia de jejum (mg/dl)	88,9±7,9	87,7±6,5	0,962
Índice LAP	41 (20–55)	53 (17–70)	0,469
Insulina sérica (µIU/ml)	13,7±7,9	14,6±10,7	0,724
TSH sérico (µUI/ml)	2,02±0,81	3,07±3,34	0,89
Infertilidade (n, %)	20 (95%)	17 (74%)	0,097
Gravidade	0 (0–1)	0 (0–1)	0,82
Uso anterior de metformina (n, %)	10 (48%)	6 (26%)	0,242

Testosterona total sérica (ng/dl)	49,5±29,9	48,4±29,6	0,606
Prolactina sérica (ng/ml)	13,7±4,3	13,9±4,2	0,82
Atividade TAM (absorção de FDG, SUVmáx.)	7,4 (0,9–16,4)	5,2 (0,9–14,4)	0,946
Irisina plasmática (ng/ml)	710 (335–1099)	950 (424–2152)	0,195
Fenótipo SOP (n, %)			0,237
Hiperandrogenismo + anovulação + PCO	15 (71%)	11 (46%)	
Anovulação + PCO	5 (24%)	12 (50%)	
Hiperandrogenismo + PCO	1 (5%)	1 (4%)	
Pressão Arterial (mmHg)			
Sistólica	110 (110–120)	120 (103–120)	0,230
Diastólica	70 (70–80)	75 (63–80)	0,951
Classificação da atividade física (n, %)			0,617
Sedentário	6 (29%)	4 (17%)	
Ativo	11 (52%)	16 (67%)	
Muito ativo	4 (19%)	4 (17%)	

Fonte: Os dados são expressos como médias ± DP ou medianas (intervalos interquartis). Valores p referem-se a pareados t teste, teste de Mann-Whitney, teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. LAP: Produto de acumulação lipídica; PCO: Ovários policísticos e/ou aumentados de tamanho na ultrassonografia.

Foi observado que a atividade do TAM não mudou significativamente após o tratamento com metformina (ΔSUVmax mediana= -0,06 g/ml, intervalo IQR: 2,81 a 0,24 g/ml, p= 0,484, teste de Wilcoxon) ou placebo (ΔSUVmax mediana= 0,98 g/ml, intervalo IQR: -2,94 a 4,60 g/ml, p= 0,386) (Figura 2). A mudança da mediana na atividade do TAM não diferiu significativamente entre os grupos de metformina e placebo (p= 0,351, teste de Mann–Whitney).

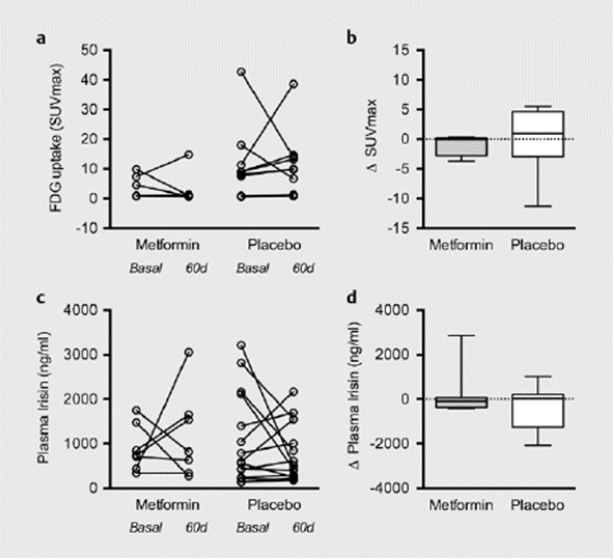


Figura 2. Parcelas individuais (um,c) e variações medianas (b,d) da atividade TAM e dos níveis plasmáticos de irisina em mulheres com SOP tratadas com metformina ou placebo. Os gráficos representam a diferença (Δ) entre as medidas obtidas antes e após 60 dias de tratamento.

Não houve diferença significativa entre os níveis plasmáticos de irisina no grupo tratados com metformina (Δmediana= -98 ng/ml, intervalo IQR: -366 a 60 ng/ml, p= 0,310) e placebo (Δmediana= 28 ng/ml, intervalo IQR: -1260 a 215 ng/ml, p= 0,650). Entretanto, alguns participantes mostraram grandes diferenças entre os níveis basais e os de 60 dias de irisina plasmática, independentemente de terem sido tratados com metformina ou placebo. O motivo de tal diferença não foi identificado. A mudança mediana nos níveis plasmáticos de irisina não diferiu significativamente entre os grupos de metformina e placebo (p= 0,702, teste de Mann–Whitney).

DISCUSSÃO

No presente ensaio clínico randomizado não foram observadas alterações significativas nos níveis de atividade do TAM desde o início até ao fim de 60 dias de tratamento com metformina ou placebo. Em um estudo transversal anterior, foi observada uma menor atividade do TAM em mulheres com SOP em comparação com controles saudáveis.[9] A hipótese inicial considerava que a melhora da sensibilidade à insulina poderia resgatar a distribuição normal do TAM em mulheres com SOP. No entanto, esta hipótese não foi confirmada aqui. Uma possibilidade é que tenha havido alguma melhoria da sensibilidade à insulina com o tratamento com metformina, mas não foi suficiente para induzir alterações mensuráveis na atividade do TAM.

Os adipócitos "acastanhados" precocemente (conhecidos como bege ou brite) podem não ser evidenciados pela PET-CT, uma vez que as células que sofrem o processo de transdiferenciação estão imersas e dispersas em branca.[24] Neste contexto, a imagiologia de alta resolução associada à caracterização molecular de amostras de tecido pode ser necessária para localizar este tipo precoce de MTD.[25]

Adicionalmente, excluímos mulheres com intolerância à glicose ou diabetes, as quais eram esperadas de obter o melhor benefício com o uso da metformina.

Embora o presente estudo tenha abordado a hipótese de um sensibilizador da insulina (metformina) poderia aumentar a atividade do TAM em humanos, a evidência pré-clínica sugere que as intervenções para aumentar a quantidade de TAM acabam por melhorar a sensibilidade à insulina. Hu *et al.*[26] observaram que três semanas de tratamento com rutina, um novo composto para ativação do TAM, melhorou a termogênese e a sensibilidade à insulina sistémica num modelo de rato de SOP induzida por androgênios. Curiosamente, o transplante de TAM aumentou a adiponectina sérica e melhorou notavelmente a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina em ratos com SOP.[27] Estes resultados de tradução sugerem que a atividade do TAM está relacionada com as complicações da SOP e que a indução de TAM pode ser uma opção terapêutica para o tratamento da SOP.

Neste estudo, não foi identificado qualquer efeito do tratamento com metformina durante 60 dias nos níveis plasmáticos de irisina em mulheres com SOP. As nossas observações anteriores,[9] bem como uma extensa meta-análise[28] indicaram que os níveis plasmáticos de irisina não estão alterados em mulheres com SOP quando em comparação com controles saudáveis de IMC semelhantes. A medição dos níveis de irisina no plasma foi realizada devido ao seu papel na promoção da expressão de UCP-1 e diferenciação do TAM, com consequente melhoria do metabolismo da glicose,[15] pelo que a irisina poderia mediar qualquer efeito da metformina na formação de MTD. Uma possível razão para a ausência de alterações na irisina plasmática pode ser o tempo de tratamento relativamente curto, uma vez que um estudo anterior de braço único sobre o tratamento com metformina em mulheres com SOP mostrou alterações nos níveis de irisina circulante apenas num seguimento de 6 meses.[29] Outro ensaio anterior sem um grupo de tratamento de controle administrou metformina numa dose baixa (500 mg uma vez por dia) durante 3 meses e observou uma diminuição de cerca de 20 % nos níveis de irisina no plasma.[30] Estes estudos eram abertos e não tinham grupo de controle, o que acarreta o risco de vieses de desempenho e de detecção.

O nosso estudo foi realizado em dupla ocultação e controlado por placebo, mas teve um tempo de intervenção mais curto e muitas participantes perderam o seguimento. Por conseguinte, são necessárias mais provas provenientes de ensaios clínicos aleatórios são ainda necessárias para clarificar com um grau de confiança mais elevado se o tratamento com metformina é capaz de alterar os níveis plasmáticos de irisina em mulheres com SOP.

Embora não tenham sido identificadas alterações significativas nos níveis plasmáticos de irisina após 60 dias de tratamento com metformina neste estudo, uma meta-análise recente indicou que essa intervenção pode reduzir significativamente os níveis circulantes de irisina em mulheres com SOP.[31] Além disso, evidências sugerem que a massa e a atividade do Tecido Adiposo Marrom (TAM) são reduzidas em mulheres com SOP, associadas à menor expressão da UCP-1 e ao impacto na termogênese pós-prandial, alterações potencialmente moduláveis por intervenções terapêuticas, como a metformina.[32]

Uma revisão sistemática prévia investigou os efeitos anti-obesidade da metformina e sua capacidade de modular a atividade do TAM, indicando que esse fármaco pode aumentar a termogênese e o gasto energético ao estimular a expressão de UCP1, NRF1 e PGC1-α, além de regular vias metabólicas associadas à AMPK e ao FGF21.[33] Estudos experimentais demonstraram que esses efeitos podem ocorrer tanto em exposições curtas (até duas semanas) quanto em intervenções prolongadas (até oito semanas) em modelos in vitro e animais.[33] Apesar do potencial terapêutico da metformina para disfunções metabólicas, as evidências clínicas sobre seu impacto direto na atividade do TAM em humanos ainda são limitadas.[33,34]

Outra revisão analisou a influência das adipocinas em mulheres não obesas com SOP, sugerindo que a metformina pode reduzir os níveis de diversas adipocinas, incluindo a irisina, além de melhorar a resistência periférica à insulina.[34] No entanto, a heterogeneidade dos estudos, atribuída às diferenças nos critérios diagnósticos da SOP e à variabilidade fenotípica das populações avaliadas, pode justificar a ausência de um padrão consistente nos achados sobre a irisina.[34] Além disso, um ensaio clínico demonstrou uma redução nos níveis de irisina em mulheres com SOP após três meses de tratamento com metformina, sugerindo um possível efeito deste fármaco na melhora da resistência à insulina.[30]

Considerando as evidências apresentadas, o presente estudo se destaca como um dos primeiros a avaliar diretamente o impacto da metformina na atividade do TAM em mulheres com SOP.[35] Embora não tenham sido observadas alterações significativas nos níveis de irisina ou na termogênese do TAM, os achados reforçam a necessidade de investigações adicionais para esclarecer os mecanismos envolvidos e validar o TAM como potencial alvo terapêutico na SOP.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que, em mulheres com SOP, a atividade do TAM e os níveis plasmáticos de irisina não se alteraram após 60 dias de tratamento com metformina em comparação ao placebo. Estudos adicionais com maior amostragem e tempo de acompanhamento mais longo são necessários para confirmar esses achados e explorar possíveis efeitos da metformina na regulação do TAM e da irisina em diferentes contextos metabólicos.

FINANCIAMENTO

A pesquisa foi apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, concessão nº APQ-03798-16) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio do Instituto Nacional de Hormônios e Saúde da Mulher e do Instituto Nacional de Medicina Molecular.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, *et al.* Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. F1000Res. 2019 Apr 26;8:F1000 Faculty Rev-565.
2. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, *et al.* Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. Hum Reprod. 2019 Nov 1;34(11):2254-2265.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.

4. Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of age on diet-induced thermogenesis and brown adipose tissue metabolism in the rat. Int J Obes. 1983;7(6):583-9.

5. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. Cell. 2007 Oct 19;131(2):242-56.

6. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, *et al*. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1500-8.

7. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, *et al*. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1509-17.

8. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Aug;293(2):E444-52.

9. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, Rocha ALL, Ferreira CN, Gomes KB, *et al*. Brown adipose tissue activity is reduced in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2019 Nov;181(5):473-480.

10. Gourgari E, Spanakis E, Dobs AS. Pathophysiology, risk factors, and screening methods for prediabetes in women with polycystic ovary syndrome. Int J Womens Health. 2016 Aug 10;8:381-7.

11. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Mar;58(2):182-7.

12. Wang C, Zhang XY, Sun Y, Hou XG, Chen L. Higher circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome:a meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2018 Apr;34(4):290-293.

13. Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, Gormsen LC, Jakobsen S, Busk M, *et al*. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. Diabetes Obes Metab. 2018 Sep;20(9):2264-2273.

14. Kim EK, Lee SH, Lee SY, Kim JK, Jhun JY, Na HS, *et al*. Metformin ameliorates experimental-obesity-associated autoimmune arthritis by inducing FGF21 expression and brown adipocyte differentiation. Exp Mol Med. 2018 Jan 26;50(1):e432.

15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, *et al*. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012 Jan 11;481(7382):463-8.

16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25.

17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al*. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381-95.

18. Macfarlane DJ, Lee CC, Ho EY, Chan KL, Chan D. Convergent validity of six methods to assess physical activity in daily life. J Appl Physiol (1985). 2006 Nov;101(5):1328-34.

19. Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Causes of death and associated risk factors among climacteric women from Southern Brazil: a population based-study. BMC Public Health. 2014 Feb 21;14:194.

20. Bastos CA, Oppermann K, Fuchs SC, Donato GB, Spritzer PM. Determinants of ovarian volume in pre-, menopausal transition, and post-menopausal women: a population-based study. Maturitas. 2006 Mar 20;53(4):405-12.

21. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. Radiology. 1999 Nov;213(2):521-5.

22. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2009 Jan-Feb;15(1):57-68.

23. Del Re AC, Maisel NC, Blodgett JC, Finney JW. Intention-to-treat analyses and missing data approaches in pharmacotherapy trials for alcohol use disorders. BMJ Open. 2013 Nov 12;3(11):e003464.

24. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, *et al*. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell. 2012 Jul 20;150(2):366-76.

25. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, *et al*. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. Nat Med. 2013 May;19(5):631-4.

26. Hu T, Yuan X, Ye R, Zhou H, Lin J, Zhang C, *et al*. Brown adipose tissue activation by rutin ameliorates polycystic ovary syndrome in rat. J Nutr Biochem. 2017 Sep;47:21-28.

27. Yuan X, Hu T, Zhao H, Huang Y, Ye R, Lin J, *et al*. Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Mar 8;113(10):2708-13.

28. Cai X, Qiu S, Li L, Zügel M, Steinacker JM, Schumann U. Circulating irisin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2018 Feb;36(2):172-180.

29. Li M, Yang M, Zhou X, Fang X, Hu W, Zhu W, *et al*. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1485-93.

30. Masaeli A, Nayeri H, Mirzaee M. Effect of Metformin Treatment on Insulin Resistance Markers, and Circulating Irisin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). Horm Metab Res. 2019 Sep;51(9):575-579.

31. Varikasuvu SR, Pérez-López FR, Thangappazham B, Raj H, Vykunta A. Effect of metformin intervention on circulating irisin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and collaborative meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2022 Mar;38(3):207-212.

32. Lemaitre M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. Ann Endocrinol (Paris). 2023 Apr;84(2):308-315.

33. Ziqubu K, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, Mabhida SE, Jack BU, Nyambuya TM, *et al*. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. Int J Mol Sci. 2023 Jan 23;24(3):2227.

34. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jan 7;11:537809.

35. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, Rocha ALL, Ferreira CN, Gomes KB, *et al*. Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Horm Metab Res. 2020 Oct;52(10):718-723.