Artigo completo

Redução da atividade do Tecido Adiposo Marrom em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: implicações metabólicas e relações hormonais

Reduction of brown adipose tissue activity in women with polycystic ovary syndrome: metabolic implications and hormonal relationships

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

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil
2. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil

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

RESUMO

Introdução: O Tecido Adiposo Marrom (TAM) é essencial para a termogênese através da proteína desacopladora 1 (UCP1). Embora seja mais abundante em recém-nascidos, também é encontrado em regiões supraclavicular, paraesternal e cervical em adultos. O impacto do TAM em desordens metabólicas, como a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), está sendo estudado. A SOP, caracterizada por oligo/anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos, está associada a um estado inflamatório crônico e a um aumento no risco de doenças metabólicas. **Objetivo:** Avaliar a atividade do TAM em relação às concentrações séricas de irisina, uma miocina que transforma o tecido adiposo branco em marrom em mulheres com SOP. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal comparativo caso controle com 45 mulheres com SOP e 25 mulheres sem SOP, pareadas por idade e índice de Massa Corporal (IMC), recrutadas no Ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e da Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (MOV/FHEMIG). Foram coletados dados clínicos e físicos, realizados exames laboratoriais e avaliada a atividade do TAM por PET/CT. A circunferência da cintura foi usada para medir a adiposidade central, e os níveis de irisina foram medidos por ELISA. As análises estatísticas compararam a atividade do TAM com parâmetros antropométricos e níveis de irisina. **Resultados:** O SUVmáx, que indica a atividade do TAM, foi menor no grupo com SOP (7,4 g/mL) do que no grupo controle (13,0 g/mL) (p=0,047), sugerindo atividade reduzida do TAM nas mulheres com SOP. A maior diferença foi na região torácica (SOP: 1,0 g/mL; controle: 6,4 g/mL), mas não foi significativa após ajuste para a circunferência da cintura (p=0,885 para TAM total e p=0,205 para a região torácica). A atividade do TAM caiu com o aumento do IMC (r=-0,630, p=0,000) e da circunferência da cintura (r=-0,592, p<0,001). Não houve correlação significativa entre a atividade do TAM e os níveis de irisina ou testosterona sérica. **Conclusão:** A atividade do TAM é reduzida em mulheres com SOP, possivelmente devido ao aumento da gordura abdominal e ao ambiente inflamatório da síndrome, que prejudica o metabolismo das células adiposas marrons. A falta de correlação entre irisina e atividade do TAM indica que essa miocina pode não estar diretamente ligada à menor atividade do TAM em SOP.

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

ABSTRACT

Introduction: Brown adipose tissue (BAT) is essential for thermogenesis through uncoupling protein 1 (UCP1). While more abundant in newborns, it is also found in the supraclavicular, paraesternal, and cervical regions in adults. The impact of BAT on metabolic disorders such as Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is being investigated. PCOS, characterized by oligo/anovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries, is associated with a chronic inflammatory state and an increased risk of metabolic diseases. **Objective**: To assess BAT activity in relation to serum levels of irisin, a myokine that converts white adipose tissue into brown adipose tissue in women with PCOS. **Methodology:** A cross-sectional study was conducted with 45 women with PCOS and 25 women without PCOS, matched for age and body mass index (BMI), recruited from the Ambulatory Care Clinic at the Hospital das Clínicas, UFMG (HC-UFMG) and at the Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (MOV/FHEMIG). Clinical and physical data were collected, laboratory tests were performed, and BAT activity was evaluated using PET/CT. Waist circumference was used to measure central adiposity, and irisin levels were measured by ELISA. Statistical analyses compared BAT activity with anthropometric parameters and irisin levels. **Results**: The SUVmax, indicating BAT activity, was lower in the PCOS group (7.4 g/mL) compared to the control group (13.0 g/mL)(p=0.047), suggesting reduced BAT activity in women with PCOS. The greatest difference was observed in the thoracic region (PCOS: 1.0 g/mL; control: 6.4 g/mL), but this difference was not significant after adjustment for waist circumference (p=0.885 for total BAT and p=0.205 for the thoracic region). BAT activity decreased with increasing BMI (r=-0.630, p=0.000) and waist circumference (r=-0.592, p<0.001). There was no significant correlation between BAT activity and serum levels of irisin or testosterone. **Conclusion**: BAT activity is reduced in women with PCOS, possibly due to increased abdominal fat and the inflammatory environment of the syndrome, which impairs the metabolism of brown adipose cells. The lack of correlation between irisin and BAT activity suggests that this myokine may not be directly linked to reduced BAT activity in PCOS.

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

DOI: 10.5935/2238-3182.2026v36s9.22

INTRODUÇÃO

O Tecido Adiposo Marrom (TAM) é conhecido por manter a temperatura corporal através da termogênese, sendo altamente enérgico.[1] O TAM possui 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 combustíveis. Em contraste, o tecido adiposo branco tem como função principal o armazenamento de energia.[2-4]

Anteriormente, a presença de TAM em humanos adultos era apenas postulada por alguns autores.[5] Atualmente, a distribuição do TAM pode ser observada em adultos por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F-fluorodesoxiglicose (^{18}F-FDG), um método de imagem funcional que avalia áreas de alta atividade metabólica.[4,6-8] As células de TAM são encontradas principalmente nas regiões supraclavicular, cervical e paraesternal e, acredita-se que a sua distribuição e função podem se encontrar alteradas em doenças metabólicas.[4,6,9,10]

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), um distúrbio endócrino comum, afeta de 5 a 15% das mulheres em idade reprodutiva. A SOP é caracterizada por hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, falha na ovulação e presença de ovários aumentados e/ou policísticos em imagens de ultrassom.[11] Anormalidades funcionais do tecido adiposo têm sido relatadas em mulheres com SOP, principalmente relacionadas à resistência à insulina, mesmo na ausência de obesidade.[12,13] Dessa forma, ao se avaliar a atividade do TAM na presença da síndrome em ratos, foi observada uma redução drástica da atividade do TAM e que o transplante de TAM reverteu características semelhantes à SOP, como irregularidade do ciclo estral e resistência à insulina.[13,14]

O sistema músculo esquelético, identificado como um órgão endócrino que libera citocinas e outros peptídeos coletivamente (miocinas), é capaz de liberar irisina, miocina induzida pelo exercício que tem sido proposta como mediadora dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o metabolismo.[15-17] A irisina também induz o "escurecimento" dos adipócitos brancos por meio da ativação da UCP-1, aumentando a respiração celular e o gasto energético.[16-19] Os níveis de irisina estão positivamente associados ao IMC e à massa muscular.[20]

No entanto, pacientes com diabetes tipo 2 paradoxalmente têm níveis mais baixos de irisina, apesar da associação dessa condição com a obesidade;[18] portanto, a relação entre irisina e resistência à insulina é complexa e ainda não totalmente compreendida.[18,21]

Em mulheres com SOP, as evidências sobre a regulação da irisina permanecem amplamente conflitantes,[22-24] porém Lin *et al.* (2021) relataram que, apesar de relatos de altos níveis séricos de irisina na presença de hiperandrogenismo, com ajuste para o IMC, os níveis circulantes de irisina são semelhantes em pacientes com SOP e controles saudáveis.[25] Apesar de relatos de altos níveis séricos de irisina na presença de hiperandrogenismo,[22] com ajuste para o IMC, os níveis circulantes de irisina são semelhantes em pacientes com SOP e controles saudáveis.[23] Entretanto, a atividade do TAM ainda não havia sido avaliada em mulheres com SOP e não pode ser associada a esses achados.

A relação entre a atividade do TAM e sua relação com a irisina podem ser uma nova via metabólica interrompida na SOP, com implicações para o desenvolvimento de futuros tratamentos[26]. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade do TAM em mulheres com SOP e se há correlação com medidas corporais ou com os níveis plasmáticos de irisina.

METODOLOGIA

Tipo de estudo e registro

O presente estudo caracteriza-se como um estudo transversal comparativo caso-controle, com objetivo de avaliar a atividade do Tecido Adiposo Marrom em mulheres com SOP. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e da FHEMIG, sob os pareceres CAAE-UFMG 17127713.2.0000.5149 e CAAE-FHEMIG 17127713.2.3001.5119 (ANEXO 1).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas 70 mulheres com 18 a 45 anos, das quais 45 eram portadoras de SOP e 25 foram selecionadas para o grupo controle. Os grupos foram pareados por idade e IMC com base nas médias dos grupos, sem emparelhamento individual.[27] As participantes foram 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 de SOP foi realizado de acordo com os critérios diagnósticos do Grupo de Consenso de Rotterdam ESHRE/ASRM sobre SOP de 2003.[28] Conforme os critérios de Rotterdam, foram excluídas pacientes com hipo ou hipertireoidismo, hiperprolactinemia, deficiência de 21-hidroxilase, síndrome de Cushing e tumores produtores de andrógenos. Para reduzir possíveis fatores de confusão, também excluímos pacientes que haviam usado medicamentos antiandrogênicos nos últimos seis meses ou qualquer hormônio ou metformina nos últimos dois meses. Finalmente, por questões de segurança relacionadas ao uso de ^{18}F-FDG intravenoso, excluímos mulheres grávidas ou puérperas, mulheres que estavam amamentando e pacientes com diabetes ou intolerância à glicose oral. O grupo controle consistiu em mulheres com ciclos menstruais regulares e sem hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, sem morfologia ovariana policística e que não usaram terapia hormonal ou metformina nos últimos dois meses.

Dados coletados e analisados

Foram coletadas medidas antropométricas, fatores associados ao estilo de vida e sangue para exames laboratoriais. O peso corporal, altura e circunferência da cintura foram medidos por um único profissional, com as participantes vestindo roupas leves e sem sapatos. O IMC foi calculado de acordo com a fórmula padrão (peso em quilogramas dividido pela altura em centímetros ao quadrado). A atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física, quantificada em minutos/semana e classificada como muito ativa, ativa ou sedentária.[29,30] As mulheres foram classificadas como consumidoras de álcool se relataram qualquer quantidade de consumo de álcool no mês anterior e como fumantes, se uso do cigarro pelo menos uma vez ao dia.[31,32]

As amostras de sangue foram coletadas às 9:00h após um jejum noturno, entre o 3º e 5º dias do ciclo menstrual. Os níveis séricos de FSH, TSH, prolactina, glicose, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos foram medidos usando ensaios comerciais. Os níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio estimulador da tireoide (TSH), prolactina, glicose, insulina, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína

de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos foram medidos utilizando ensaios comerciais.[33] A testosterona total foi medida por meio de um imunoensaio competitivo (sistema Vitros®, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, EUA). O índice de Produto de Acumulação Lipídica (LAP) foi calculado como a circunferência abdominal (cm) – 58 × triglicerídeos (milimol/litro).[34]

Os níveis plasmáticos de irisina foram medidos usando um kit comercial de ELISA (CUSABIO®, número de catálogo CSB-EQ027943HU), seguindo estritamente as instruções do fabricante, em duplicata e com o operador cego para o grupo paciente. Os coeficientes de variação intraensaio e interensaio, utilizando três amostras de concentração conhecida, foram <8% e <10%, respectivamente. A sensibilidade do ensaio foi de 0,78 ng/mL.

Para avaliação da atividade do TAM foi medida usando tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-FDG (PET-CT) com ativação pelo frio na manhã após um jejum de 9 a 12 horas. O método de ativação pelo frio foi previamente descrito e validado.[35] Em suma, os participantes permaneceram em uma sala a 19°C por 2 horas, vestindo apenas roupas íntimas e um roupão fino, sem mangas, com efeito de isolamento de 0,18 clo,[36] que corresponde a 18% do valor de isolamento necessário para manter uma pessoa em conforto sentada em repouso em uma sala a 21°C, com movimento de ar de 0,1 m/s e umidade inferior a 50%.[37] Durante a exposição ao frio, nenhuma atividade de tremor foi auto informada pelos participantes ou observada pelos pesquisadores. Após 1 hora de repouso a 19°C, ^{18}F-FDG (0,1 mCi/kg) foi administrado por via intravenosa, e os sujeitos permaneceram nas mesmas condições de frio por mais uma hora. Em seguida, uma varredura corporal total por PET-CT foi realizada a 20°C usando um sistema de PET-CT dedicado (Discovery PET-CT 600, GE Healthcare). A tomografia computadorizada de baixa dose sem contraste foi realizada primeiro e usada para correção de atenuação e fusão de imagem anatômica (90 kV, 10-120 mAs (smart mA) com espessura de seção de 3,75 mm). As imagens do PET foram reconstruídas em uma matriz de 192 × 192, usando um algoritmo semelhante ao Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), com 2 iterações e 24 subconjuntos.

A captação de ^{18}F-FDG nas áreas de gordura identificadas por TC foi quantificada usando uma estação de trabalho dedicada (Xeleris, GE Healthcare),[38] conforme descrito em outros lugares. A atividade do TAM foi expressa em g/mL como o valor máximo de captação padronizado (SUVmax), definido como a concentração de radioatividade do tecido (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), uma região de interesse (ROI) foi delimitada ao redor da zona de captação mais densa e usada para calcular o SUVmax. O valor mais alto de captação do TAM foi utilizado como a atividade total do TAM. Para análise categórica, a presença de TAM ativo foi definida como um SUVmax de pelo menos 2,0 g/mL, conforme descrito anteriormente.[6] Todas as imagens foram avaliadas por dois leitores independentes (médico nuclear experiente e radiologista), sem conhecimento dos achados clínicos e dos resultados laboratoriais.

Modo de análise dos dados e análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra indicou que 24 participantes por grupo seriam suficientes para detectar uma diferença mínima de 5 g/mL (0,8 desvio padrão) na atividade do TAM com 95% de confiança e 80% de poder estatístico.

As variáveis contínuas foram testadas quanto à distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis normalmente distribuídas foram expressas como médias ± desvio padrão (s.d.) e comparadas entre os grupos usando o teste t de Student não pareado, enquanto variáveis que não seguiram a normalidade foram expressas como medianas e quartis e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Diferenças entre os grupos foram ajustadas para potenciais fatores de confusão por análise de covariância (ANCOVA).[39] Variáveis categóricas foram submetidas ao teste qui-quadrado com correção de continuidade (Yates) ou ao teste exato de Fisher, conforme apropriado. As correlações lineares foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman. Utilizamos os pacotes de software Prism GraphPad versão 6 e SPSS versão 22. Todos os testes foram bicaudais, e os valores de P exatos são relatados com três casas decimais.[40]

RESULTADOS

Características da linha de base

Os grupos de SOP e de controle tinham idade, IMC, pressão arterial, hábitos de fumo e consumo de álcool, atividade física, níveis séricos de colesterol, glicose e TSH semelhantes. A única variável antropométrica que diferiu entre os grupos foi a circunferência da cintura, que era maior na SOP (média ± S.D.: 91,0 ± 12,3 cm) do que nos controles (82,4 ± 10,9 cm, p=0,006). Entre as pacientes com SOP, 17 eram normoandrogênicas e 28 eram hiperandrogênicas, das quais 26 tinham todos os três critérios diagnósticos e 2 tinham hiperandrogenismo com morfologia de ovário policístico, mas sem irregularidade menstrual (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.

	SOP (n=45)	Controle (n=25)	Diferença média (95% IC)	*P-valor*
Idade (anos)	30.6 ± 5.5	33.2 ± 6.7	−2.6 (−5.6 to 0.3)	0.083*
Peso (kg)	73.4 ± 13.1	69.2 ± 12.1	4.2 (−2.2 to 10.5)	0.195*
Altura (cm)	161.1 ± 6.2	160.4 ± 6.3	0.8 (−2.3 to 3.9)	0.613*
IMC (kg/m²)	28.2 ± 4.6	26.9 ± 4.6	1.2 (−1.1 to 3.5)	0.288*
Circunferência abdominal (cm)	91.0 ± 12.3	82.4 ± 10.9	8.5 (2.6–14.5)	0.006*
Pressão arterial (mmHg)				
Sistólica	110 (110–120)	110 (100–120)		0.557†
Diastólica	70 (70–80)	75 (68–80)		0.825†
Tabagismo (n, %)	6 (13%)	0 (0%)		0.062‡
Etilismo (n, %)	10 (22%)	3 (12%)		0.235‡
Duração da atividade física (min/semana)	400 (180–635)	420 (275–930)		0.398†
Classificação da atividade física (n, %)	8 (18%)	4 (16%)		0.822§

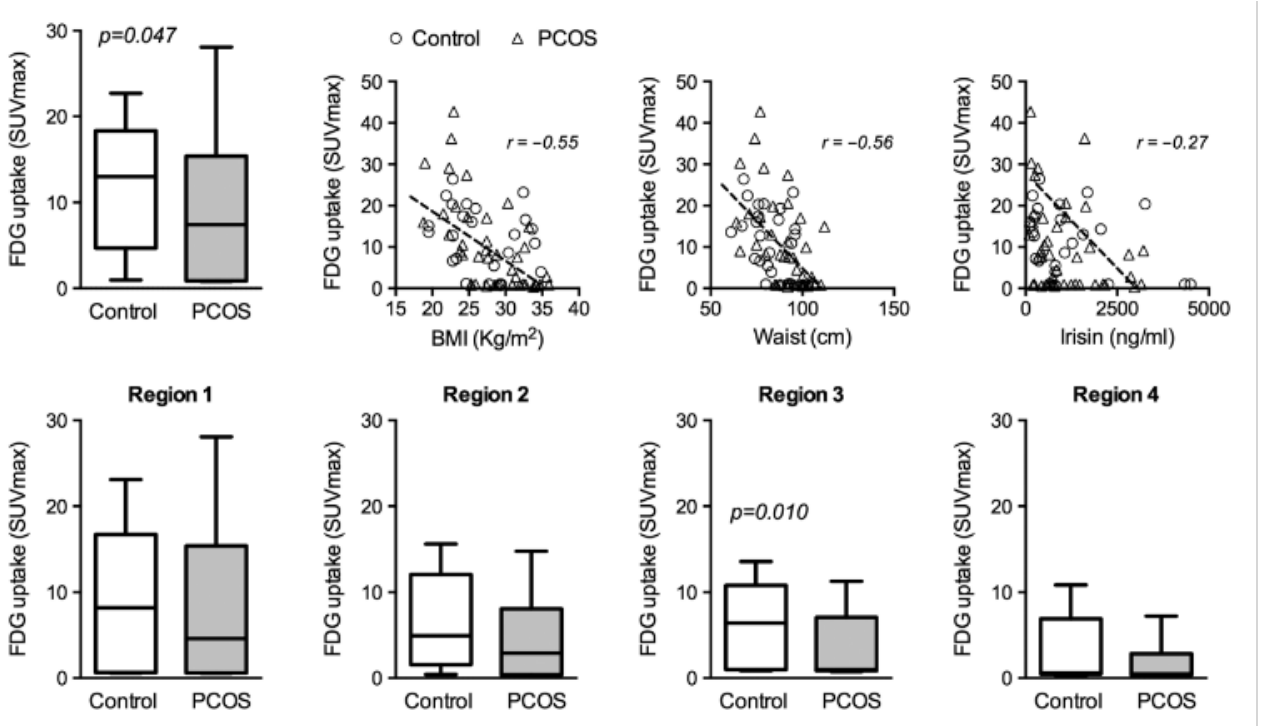
Muito ativa	27 (60%)	15 (60%)		
Sedentária ativa	10 (22%)	6 (24%)		
Dieta hipocalórica atual (n, %)	7 (17%)	4 (16%)		0.613‡
Colesterol sérico (mg/dL)				
Total	188.4 ± 38.7	184.3 ± 16.2	4.1 (–26.1 to 34.3)	0.786*
HDL-c	47.5 ± 12.4	54.1 ± 11.4	–6.7 (–16.8 to 3.5)	0.192*
Glicose de jejum (mg/dL)	88.3 ± 7.1	92.4 ± 7.8	–3.1 (–6.6 to 0.5)	0.088*
TSH sérico (μIU/mL)	2.54 ± 2.45	2.95 ± 0.79	–0.4 (–2.5 to 1.6)	0.691*

Fonte: Os dados são expressos como médias ± s.d. ou medianas (intervalos interquartílicos). Os valores de p referem-se a *teste t não pareado, †teste de Mann-Whitney, ‡teste exato de Fisher ou §teste do qui-quadrado, conforme apropriado.

Distribuição e correlações de TAM

A Figura 1 ilustra imagens típicas de PET-CT com ^{18}F-FDG para detecção de TAM em mulheres com SOP e controles saudáveis. A atividade específica do TAM foi detectada em todas as regiões corporais avaliadas e estava presente em 46/70 (65,7%) das participantes. A atividade do TAM foi significativamente reduzida em mulheres com SOP (SUVmax médio: 7,4, intervalo interquartil - IQR: 0,9-15,4) em comparação com os controles (SUVmax mediano: 13,0, intervalo IQR: 4,7-18,4, p=0,047, teste de Mann-Whitney, Figura 2). Ao considerar cada região anatômica avaliada, o nível de atividade do TAM torácico foi significativamente reduzido em mulheres com SOP (mediana SUVmax: 1,0, intervalo IQR: 0,9-7,0) em comparação com controles (SUVmax: 6,4, intervalo IQR: 1.0-10.8, p=0,010, teste de Mann-Whitney, Figura 2). Entretanto, essas diferenças não foram mais significativas quando ajustadas para a circunferência da cintura (p=0,885 e 0,205 para TAM total e região torácica, respectivamente).

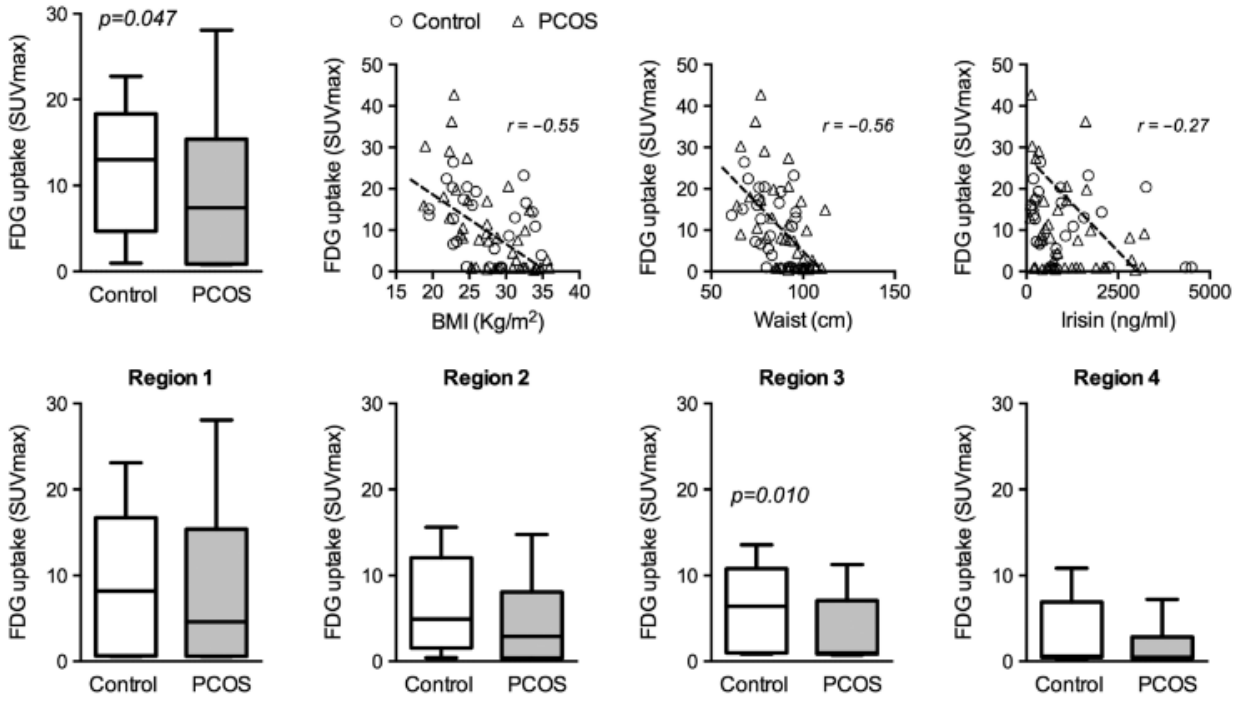
Figura 1. Localização típica da atividade da gordura marrom com PET-CT com ^{18}F-FDG.



Legenda: (A) Projeção de intensidade máxima mostrando captação difusa de ^{18}F-FDG em diferentes locais da gordura marrom. (B, C, D, E, F, G, H e I) Cortes axiais representativos por todo o corpo de um paciente mostrando locais de gordura marrom (setas vermelhas). (B) Regiões cervicais bilaterais; (C) Transição cervicotorácica bilateral; (D) Transição cervicotorácica bilateral, regiões axilares bilaterais; (E) regiões axilares bilaterais e região torácica anterior; (F) mediastinal, axilar bilateral e regiões intercostais bilaterais; (G) Transição torácico-abdominal (perto do esôfago); (H) espaço perirrenal direito; (I) região intra abdominal. Uma versão colorida desta figura está disponível em https://doi.org/10.1530/EJE-19-0505

As análises de correlação reunindo mulheres com SOP e controles mostraram que a atividade do TAM foi negativamente correlacionada com o IMC (r de Spearman = -0,547, p=0,000) e circunferência da cintura (r=-0,562, p=0,000). Além disso, o TAM foi fraca e negativamente correlacionado com os níveis de níveis plasmáticos de irisina (r=-0,266, p=0,026, Figura 2).

Figura 2. Quantificação da atividade do Tecido Adiposo Marrom pela captação de ^{18}F-FDG nos grupos controle (n = 25) e SOP (n = 45).



Legenda: Os boxplots representam as medianas e os quartis, com barras de erro indicando os percentis 10 e 90. Os gráficos de dispersão no painel superior mostram correlações negativas entre o TAM total e o IMC, a circunferência da cintura e a irisina plasmática. Os gráficos inferiores comparam a atividade do TAM nos dois grupos na Região 1 (cérvico-torácica), Região 2 (axilar), Região 3 (torácica) e Região 4 (abdominal). Valores de *p* referem-se ao teste de Mann-Whitney.

Ao considerar apenas as mulheres com SOP, a atividade do TAM se correlacionou inversamente com o IMC, a circunferência da cintura e o índice LAP no total e na maioria das regiões anatômicas analisadas. Notavelmente, em mulheres com SOP, a atividade total do TAM não apresentou correlação com a idade, testosterona sérica, insulina sérica ou níveis plasmáticos de irisina. A análise secundária não mostrou nenhuma diferença significativa na atividade total de TAM entre mulheres hiperandrogênicas e normoandrogênicas com SOP (p ajustado= 0.165) (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação linear entre a atividade do Tecido Adiposo Marrom em diferentes regiões do corpo e algumas variáveis antropométricas e metabólicas em mulheres com SOP (n = 45).

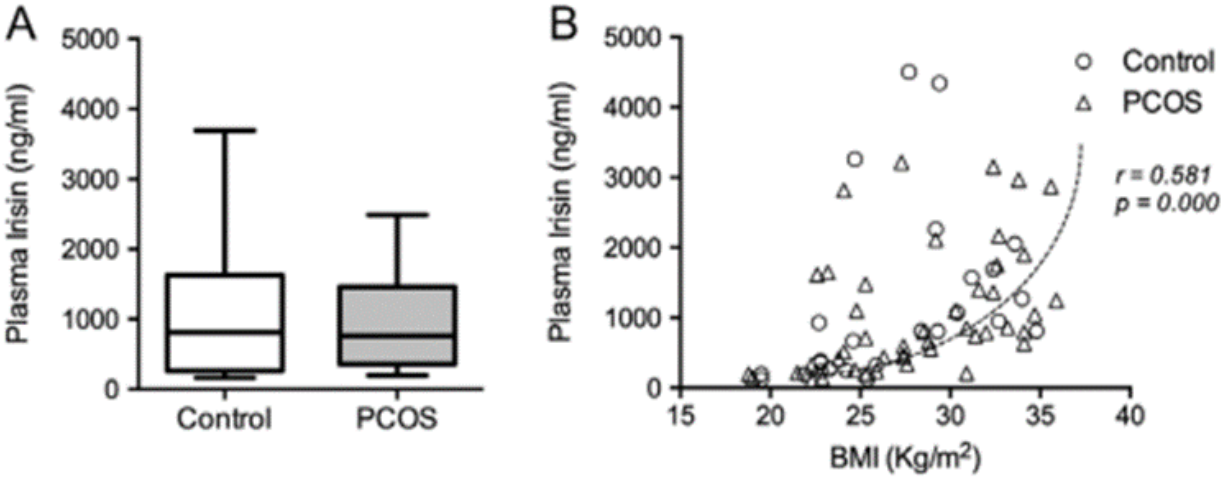
	Total	Região 1 cérvico-torácica	Região 2 axilar	Região 3 torácica	Região 4 abdominal
Idade	−0.241 (0.111)	−0.134 (0.380)	−0.148 (0.331)	−0.136 (0.374)	−0.007 (0.961)
Índice de massa corporal	−0.630 (0.000)	−0.602 (0.000)	−0.675 (0.000)	−0.534 (0.000)	−0.498 (0.001)
Circunferência abdominal	−0.592 (0.000)	−0.503 (0.001)	−0.628 (0.000)	−0.590 (0.000)	−0.437 (0.003)
Índice LAP	−0.392 (0.022)	−0.440 (0.009)	−0.549 (0.001)	−0.307 (0.077)	−0.359 (0.037)
Testosterona total sérica	0.162 (0.383)	0.151 (0.419)	0.112 (0.549)	0.303 (0.097)	0.149 (0.423)
Insulina sérica	−0.109 (0.666)	−0.083 (0.745)	−0.265 (0.289)	−0.176 (0.486)	−0.075 (0.767)
Irisina sérica	−0.250 (0.098)	−0.263 (0.081)	−0.288 (0.055)	−0.257 (0.089)	−0.251 (0.097)

Fonte: Os dados são apresentados como coeficiente de correlação de classificação de Spearman e os valores de P são mostrados entre parênteses.

Níveis de irisina no plasma

Os níveis plasmáticos de irisina (Figura 3) foram semelhantes em mulheres com SOP e controles, mas houve uma correlação positiva entre a irisina e o IMC em toda a amostra do estudo (r= 0,581, p= 0,000), bem como em cada grupo de estudo (SOP, r= 0,542, p= 0,000; controle, r= 0,662, p= 0,000).

Figura 3. Níveis plasmáticos de irisina nos grupos controle (n = 25) e SOP (n = 45) e sua correlação com o IMC.



DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que pacientes com SOP apresentaram uma atividade reduzida do Tecido Adiposo Marrom em comparação ao grupo controle, o que está de acordo com estudos prévios que demonstraram menor captação de glicose pelo TAM em mulheres com SOP.[41] Este achado deve-se à diminuição da atividade do TAM na região torácica, que após o ajuste para a circunferência da cintura, um marcador substituto da adiposidade central, deixou de ser estatisticamente relevante. Os resultados sugerem que a atividade do TAM está inversamente correlacionada com o IMC, porém não apresenta correlação significativa com os níveis plasmáticos de irisina, que foram semelhantes entre os grupos. Isso indica que a redução da atividade do TAM pode não estar diretamente relacionada aos níveis de irisina.

Foi observado uma correlação inversa entre o TAM e o índice LAP, um marcador de resistência à insulina e risco cardiovascular.[34] Surpreendentemente, não houve relação entre os níveis séricos de testosterona e a atividade do TAM em nenhuma das regiões estudadas, sugerindo que a diminuição da gordura marrom está relacionada a uma questão metabólica independente das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, e que as mudanças reprodutivas do SOP podem não afetar a regulação do processo de tornar marrom o tecido adiposo branco. Assim, a temperatura da pele supraclavicular, que mede indiretamente a atividade do TAM, teve uma correlação baixa com os níveis de testosterona em mulheres com SOP.[41] Entretanto, como a testosterona sérica foi avaliada com um imunoensaio, exame inferior ao padrão ouro - cromatografia-espectrometria, não se pode descartar a associação entre andrógenos e a atividade do TAM. Ademais, os precursores androgênicos, como androstenediona e sulfato de deidroepiandrosterona, não foram avaliados.

A atividade da TAM na região supraclavicular em mulheres com SOP foi inferior em comparação aos controles, em concordância com estudos que avaliaram doenças metabólicas através da TAM.[42] Além disso, a TAM já foi negativamente associada à obesidade central e disfunção metabólica em pacientes com doença cardiovascular[43] ou feocromocitoma.[44] Mesmo em pacientes saudáveis, a correlação negativa com a área de gordura visceral[8] e a proporção de massa gorda[4] em voluntários saudáveis.

Em um estudo com pacientes com e sem SOP, que apresentavam massa fora e circunferências médias de cintura similares, foi encontrado a mesma quantidade de gordura visceral em ambos os grupos, através da avaliação por ressonância magnética axial.[45] Neste estudo, ao ajustar a idade e o IMC das pacientes, foi encontrada uma diferença na circunferência da cintura, maior no grupo com SOP

Em comparação com a gordura branca, apesar dos depósitos de TAM serem menos suscetíveis à inflamação local em resposta à obesidade, na presença de insultos obesogênicos fortes um ambiente pró-inflamatório é induzido.[26] Em camundongos, essa condição altera diretamente a atividade termogênica do TAM, prejudicando seu mecanismo de gasto energético e reduzindo a captação de glicose para uso como substrato de combustível.[46] Este mecanismo pode justificar a menor atividade do TAM em pacientes com SOP, uma vez que a síndrome é frequentemente associada a uma inflamação crônica de baixo grau.[47]

Intervenções farmacológicas também têm sido avaliadas como potenciais moduladores da atividade do TAM. A metformina, amplamente utilizada no tratamento da SOP, demonstrou em modelos experimentais a capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina e estimular vias moleculares relacionadas à termogênese do TAM, incluindo a regulação da expressão de UCP1 e AMPK. Esses efeitos sugerem um possível papel da metformina na modulação metabólica do TAM, o que pode ter implicações terapêuticas para pacientes com SOP.[48,49]

Como pontos fortes do estudo temos: (1) pareamento por idade e IMC semelhante dentre os grupos de SOP e controle; (2) realização do PET-CT pelos mesmos profissionais, com cegamento; (3) realização dos ensaios plasmáticos de irisina com cegamento e por uma técnica amplamente validada. Além disso, o número de participantes recrutados foi conforme planejado, alcançando poder estatístico nas comparações entre os grupos de SOP e controle. Como limitações, este é um estudo transversal, que limita uma melhor avaliação da atividade do TAM, e comparação temporal dos achados, antes e depois do aparecimento dos sintomas do SOP. Ademais, os níveis de andrógenos foram avaliados apenas por imunoensaio de testosterona total.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo indicam que a atividade do TAM está reduzida em mulheres com SOP, sendo essa redução associada principalmente ao aumento da adiposidade central, sem correlação significativa com os níveis plasmáticos de irisina. Esses resultados sugerem que as disfunções metabólicas características da SOP podem impactar as vias termogênicas de maneira independente da regulação por mioquinas. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos que relacionam à atividade do TAM às alterações metabólicas na SOP, contribuindo para o

desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas à melhoria dos desfechos metabólicos nessas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. Experientia Suppl. 1978;32:89-93.
2. 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.
3. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. Cell. 2007 Oct 19;131(2):242-56.
4. 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.
5. Jung RT, Leslie P, Nicholls DG, Cunningham S, Isles TE. Energy expenditure in normal and diabetic man: the role of brown adipose tissue. Health Bull (Edinb). 1988 Jan;46(1):55-62.
6. 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.
7. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, *et al*. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1518-25.
8. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, *et al*. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. Diabetes. 2009 Jul;58(7):1526-31.
9. 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.
10. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Oct;29(10):1393-8.
11. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev. 2016 Oct;37(5):467-520.
12. Villa J, Pratley RE. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. Curr Diab Rep. 2011 Jun;11(3):179-84.
13. Lemaitre M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. Ann Endocrinol (Paris). 2023 Apr;84(2):308-315.
14. 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.
15. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol. 2012 Apr 3;8(8):457-65.
16. 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.
17. Abali R, Temel Yuksel I, Yuksel MA, Bulut B, Imamoglu M, Emirdar V, *et al*. Implications of circulating irisin and Fabp4 levels in patients with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol. 2016 Oct;36(7):897-901.
18. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, *et al*. Irisin in metabolic diseases. Endocrine. 2018 Feb;59(2):260-274.
19. 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.
20. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, *et al*. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism. 2012 Dec;61(12):1725-38.
21. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, *et al*. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):E769-78.
22. Zhang L, Fang X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, *et al*. The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2018 Dec;41(12):1401-1407.
23. 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.
24. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):E2539-48.
25. 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.
26. Zhang Q, Ye R, Zhang YY, Fan CC, Wang J, Wang S, Chen S, Liu X. Brown Adipose Tissue and Novel Management Strategies for Polycystic Ovary Syndrome Therapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 19;13:847249.
27. Costanza MC. Matching. Prev Med. 1995 Sep;24(5):425-33.
28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Lauria PB, Del Puerto HL, Reis AM, Candido AL, Reis FM. Low plasma atrial natriuretic peptide: a new piece in the puzzle of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):4882-9.

34. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2009 Jul;24(7):1726-31.

35. Martinez-Tellez B, Sanchez-Delgado G, Garcia-Rivero Y, Alcantara JMA, Martinez-Avila WD, Muñoz-Hernandez MV, *et al*. A New Personalized Cooling Protocol to Activate Brown Adipose Tissue in Young Adults. Front Physiol. 2017 Nov 2;8:863.

36. Engineers ASoHRaA-C. 2009 ASHRAE Handbook - Fundamentals. ASHRAE; 2009.

37. ToolBox E. Clo - Clothing and Thermal Insulation [online]. 2004.

38. 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.

39. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2012 Spring;5(2):79-83.

40. Dekkers OM. Why not to (over)emphasize statistical significance. Eur J Endocrinol. 2019 Sep;181(3):E1-E2.

41. 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.

42. Shorakae S, Jona E, de Courten B, Lambert GW, Lambert EA, Phillips SE, *et al*. Brown adipose tissue thermogenesis in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Mar;90(3):425-432.

43. Franssens BT, Hoogduin H, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. J Magn Reson Imaging. 2017 Aug;46(2):497-504.

44. Wang Q, Zhang M, Ning G, Gu W, Su T, Xu M, *et al*. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. PLoS One. 2011;6(6):e21006.

45. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S, *et al*. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):999-1004.

46. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. J Intern Med. 2018 Nov;284(5):492-504.

47. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. Reproduction. 2015 May;149(5):R219-27.

48. 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.

49. 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.