

CICLICIDADE DO PESO CORPORAL EM MULHERES: EXPLORANDO ASSOCIAÇÕES COM CRONOTIPO, FENÓTIPOS DA OBESIDADE E ATIVIDADE DO TECIDO ADIPOSEO MARROM

Palavras-Chave: ADIPOSIDADE, CRONONUTRIÇÃO, TECIDO ADIPOSEO MARROM

Autores(as):

LAURA RAMOS GONÇALVES, FCA – UNICAMP

ISABELA SOLAR, FCA - UNICAMP

Prof^a. Dr^a. ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES, FCA - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A obesidade é uma doença heterogênea, crônica, não transmissível e de etiologia multifatorial, caracterizada como um dos maiores desafios para a saúde pública mundial. Seu diagnóstico é realizado através do cálculo do índice de massa corporal (IMC), que oferece a classificação em baixo peso ($IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (1,2). O desenvolvimento de doenças cardiometabólicas é a consequência mais comum da obesidade, no entanto a relação entre o aumento de adiposidade corporal e o desenvolvimento das alterações metabólicas não se dá de maneira linear, o que resulta nos seus diferentes fenótipos: obesidade metabolicamente não saudável (MUO, do inglês Metabolically Unhealthy Obesity) e obesidade metabolicamente saudável (MHO, do inglês Metabolically Healthy Obesity), que apresenta alterações metabólicas clássicas associadas ao $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (2, 3).

No entanto, há outros efeitos adversos associados à obesidade, como a ciclicidade de peso corporal, que se caracteriza pela perda intencional e recuperação não intencional de peso corporal, com diferentes magnitudes e frequências de episódios. Apesar de existir trabalhos discordantes em relação à associação dela com piores desfechos de saúde, devido à desafios metodológicos, há evidências que indicam associação positiva entre a ciclicidade de peso e pior composição corporal (4,5)

Diante de oscilações do ambiente externo, o controle das respostas fisiológicas é feito pelo ciclo circadiano, através de estímulos neuroendócrinos (6). À manifestação do ciclo circadiano, dá-se o nome de cronotipo, conceito que consiste na determinação do perfil de preferências do indivíduo para realizar atividades cotidianas em determinados períodos do dia, como acordar cedo, sentir fome logo ao acordar, entre outras atividades, permitindo classificar o cronotipo em matutino, vespertino ou intermediário (6,7).

A literatura indica que o cronotipo vespertino tem maior tendência a adotar padrões alimentares prejudiciais à saúde e a desenvolver doenças cardiometabólicas, além de também serem mais vulneráveis à cronodisrupção, condição prejudicial à saúde, definida pela desregulação do ciclo

circadiano com o ambiente externo (7, 8), que se dá pela sensibilidade dos tecidos periféricos às variações circadianas. A exemplo, tem-se o fígado e o tecido adiposo marrom (BAT, do inglês, *brown adipose tissue*), que estão fortemente envolvidos no metabolismo energético (8).

O BAT participa da regulação da homeostase energética através da termogênese independente de tremor, e tem o frio como seu principal ativador (9). As evidências indicam que indivíduos com maior idade e adiposidade corporal têm menor quantidade de BAT, e estão mais associadas a piores desfechos em saúde (8, 9). No entanto, estas associações podem diferir entre os fenótipos MHO e MUO, embora poucos estudos tenham explorado simultaneamente estas características na obesidade. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar associações entre ciclicidade do peso corporal com cronotipo, atividade do BAT e os fenótipos MHO, MUO e eutrofia metabolicamente saudável (MHE, do inglês *Metabolically Healthy Eutrophy*) em mulheres.

METODOLOGIA:

Estudo com delineamento transversal, amostra de conveniência composta por 140 mulheres com idade entre 19 e 42 anos, em menacme, e IMC ≥ 18 kg/m². Os critérios de exclusão consistiram em: gestantes e lactantes, participantes de programas para perda de peso, uso de medicamentos com efeito na glicemia e na sensibilidade à insulina, uso de beta bloqueadores e benzodiazepínicos e evidência clínica ou laboratorial de doenças metabólicas crônicas.

Todas as participantes passaram por triagem inicial e responderam ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CAAE: 39037120.0.0000.5404). Foram realizadas coletas de sangue em jejum para avaliação dos parâmetros bioquímicos (glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), insulinemia, LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total e triglicerídeos), cálculo do HOMA-IR (do inglês, *Homeostatic Model Assessment*), aferição da pressão arterial e frequência cardíaca, avaliação antropométrica (peso, altura, IMC, circunferência da cintura e quadril e diâmetro abdominal sagital), avaliação de composição corporal pelo DXA (densitometria por dupla emissão de raios X), considerando o percentual de gordura corporal total, androide e ginoide e massa de tecido adiposo visceral.

Para determinação do fenótipo metabólico de MUO, foi considerado o IMC ≥ 30 kg/m² e presença de síndrome metabólica, ou seja, a presença de duas ou mais alterações entre: hiperglicemia (≥ 110 mg/dL) ou medicação para controle glicêmico, hipertensão arterial (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg) ou medicamento anti-hipertensivos, hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL) ou medicamento para dislipidemias, circunferência da cintura elevada (≥ 88 cm para mulheres) e colesterol HDL reduzido (≤ 40 mg/dL) (2). Para classificar o fenótipo MHO foi considerada a presença de obesidade, ou seja, IMC ≥ 30 kg/m² associada a ausência de síndrome metabólica. As participantes que apresentaram apenas uma alteração metabólica foram excluídas da classificação do fenótipo metabólica.

Para classificação da ciclicidade de peso corporal, foi utilizado o questionário utilizado no Nurse's Health Study II (NHS-II), cujas perguntas referem-se à quantidade e magnitude das perdas de peso (10). O grupo cicladador de peso corporal grave (CG) foi definido como aquele que apresentou três ou mais

episódios de perda de peso em quantidades superiores a 4,5kg. O grupo de cicladoras intermediárias (CI) foi composto por mulheres que perderam de 2 a 4,5kg, por três ou mais vezes, enquanto o grupo não ciclador (NC) não se encaixou em nenhum dos demais critérios.

O cronotipo foi avaliado através da aplicação do Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), que classifica o perfil do cronotipo em vespertino, intermediário e matutino, e fornece um escore, de forma que quanto maior a pontuação, mais matutino será o cronotipo (11). A atividade do BAT foi avaliada por termografia infravermelha, com fotos da região supraclavicular após a exposição ao frio por 2h, considerando o cálculo da área abaixo da curva (AUC) pelo método trapezoidal como atividade do BAT (12). O software SPSS versão 24.0 foi utilizado para as análises estatísticas. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas por média e desvio padrão. Variáveis sem distribuição normal foram apresentadas por mediana e valores mínimos e máximos. Foram realizados testes ANOVA, Kruskal-Wallis, qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher e correlação de Spearman. O valor de p foi fixado em < 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A média de idade foi de 29±5 anos e de IMC de 28±8kg/m². O grupo CG apresentou maior idade (p=0,005) e maior pressão arterial diastólica (p=0,002) em comparação com NC e CI. Quanto à ciclicidade de peso corporal, 28 (20%) eram NC, 46 (33%) eram CI e 66 (47%) eram CG. Em relação ao cronotipo, 25 (37%) mulheres foram classificadas como matutinas, 68 (49%) intermediárias e 20 (14%), vespertinas. Quanto aos fenótipos, 54 (51%) apresentaram MHE, 15 (14%), MHO e 38 (35%), MUO. Não houve associação entre ciclicidade de peso e cronotipo (p=0,25).

Quanto à associação da ciclicidade do peso com os fenótipos da obesidade, foi observado que CG apresentaram maior frequência do fenótipo MUO (59%, p=0,001), como pode-se verificar na Figura 1. Em relação à atividade de BAT, foi observado que NC apresentou maior atividade comparado ao grupo CG (4133 ± 66°C, p=0,001), como pode ser observado na Figura 2. Por fim, quanto à adiposidade corporal, o grupo CG apresentou maior circunferência da cintura, maior tecido adiposo visceral e gordura corporal total (p=0,001 para todos) em comparação com os outros dois grupos, além de pior perfil glicêmico e lipídico, de acordo com a Tabela 1.

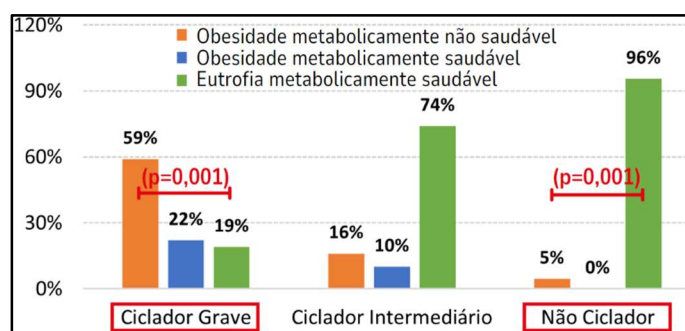


Figura 1. Associação entre ciclicidade de peso e fenótipos da obesidade.

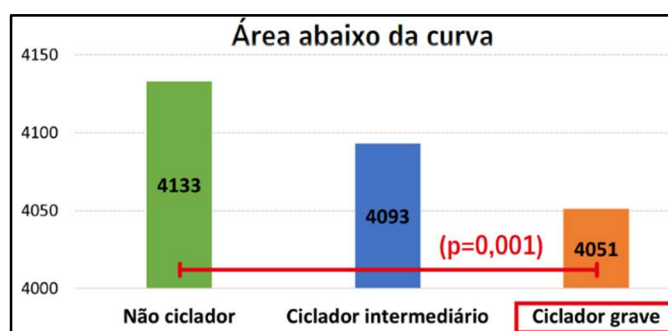


Figura 2. Associação entre ciclicidade de peso e atividade do BAT.

Tabela 1. Associação entre ciclicidade de peso e composição corporal

Variáveis	Não cicladores ^a	Cicladores Intermediários ^b	Cicladores Graves ^c	P
Idade (anos)	27 (19-36)	28 (21-40)	31 (20-42) ^{a,b}	0,005
PAS (mmHg)	95 (82-120) ^{b,c}	103 (79-141)	105 (80-133)	0,002
PAD (mmHg)	68 (56-87)	70 (47-97)	73 (54-98) ^a	0,006
Frequência cardíaca (bpm)	79 ± 15	76 ± 12	73 ± 12	0,124
Adiposidade corporal				
Índice de massa corporal (kg/m ²)	20 (18-34)	23 (19-48) ^a	32 (21-52) ^{a,b}	0,001
Circunferência da cintura (cm)	1 (3,6%)	76 (56-130)	97 (12-143) ^{a,b}	0,001
Razão cintura-quadril	0,76 ± 0,06	0,79 ± 0,07	0,84 ± 0,06 ^{a,b}	0,001
Diâmetro abdominal sagital (cm)	16 (14-25)	13 (14-34)	23 (16-33) ^{a,b}	0,001
Gordura corporal total (%)	32 (25-47)	36 (16-61) ^a	46 (23-58) ^{a,b}	0,001
Gordura corporal androide (%)	25 (15-52)	34 (9-69) ^a	50 (13-63) ^{a,b}	0,001
Gordura corporal ginoide (%)	39 ± 5	43 ± 9	50 ± 7 ^{a,b}	0,001
Razão gordura androide/ginoide	0,6 (0,4-1,0) ^{b,c}	0,9 (0,5-1,2)	1,0 (0,4-1,3)	0,001
Tecido adiposo visceral (g)	99 (1-972)	157 (13-2175)	830 (13-4119) ^{a,b}	0,001
Parâmetros bioquímicos				
Glicemia (mg/dL)	84 (73-95)	85 (61-108)	88 (75-109) ^{a,b}	0,001
HbA1c (%)	5,0 (4,3-5,8)	5,2 (4,7-6,1)	5,2 (4,6-6,3) ^a	0,004
Insulina (mU/L)	8,5 (1,2-69,0)	6,5 (2,2-37,1)	11,3 (0,5-108,8) ^b	0,002
HOMA-IR	1,8 (0,2-4,9)	1,3 (0,-7,6)	2,6 (0,1-27,7) ^{a,b}	0,001
Colesterol (mg/dL)	159 (100-231)	160 (107-273)	174 (120-288)	0,062
HDL-c (mg/dL)	59,5 ± 13,6	56,6 ± 10,0	52,3 ± 12,4 ^a	0,020
LDL-c (mg/dL)	88 (38-206)	92 (38-188)	105 (56-200) ^{a,b}	0,027
Triglicerídeos (mg/dL)	68 (30-127)	66 (36-310)	89 (44-251) ^{a,b}	0,009
Proteína C-reativa (mg/L)	1,5 (1,0-20,0)	4,0 (1,0-34,0)	5,0 (1,0-20,0) ^a	0,006

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HbA1c: Hemoglobina glicada; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment*; HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidade, do inglês HDL; LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, do inglês, LDL;. *Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade. Teste de Kruskal Wallis para variáveis não paramétricas, e ANOVA para variáveis paramétricas. A distribuição entre grupos foi testada por qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. A correlação do escore foi testada por Correlação de Spearman.

A hipótese inicial consistia em observar associação entre CG com cronotipo vespertino, menor atividade do BAT e o fenótipo de MUO. Os achados obtidos confirmaram tal expectativa, com exceção dos resultados de cronotipo, que podem ser melhor compreendidos considerando o reduzido tamanho amostral e fatores intrínsecos à amostra que não foram avaliados, como genética, padrão alimentar, nível de atividade física e qualidade do sono.

Ainda há divergências na literatura em relação aos efeitos da ciclicidade na saúde, devido à ausência de padronização do conceito, o que dificulta a comparação dos resultados. Entretanto, sabe-se que pessoas com histórico de ciclicidade apresentam pior composição corporal e saúde cardiometabólica (13), o que está associado a menor quantidade e atividade do BAT, além de também haver alguns trabalhos associando este histórico com menor taxa metabólica de repouso (14), o que estaria mais relacionado ao fenótipo de MUO (15), corroborando os achados do presente trabalho.

No entanto, é importante considerar como limitação do trabalho os métodos utilizados para classificação do cronotipo e da ciclicidade de peso, os questionários autorrelatados, que incorrem com viés de memória, e a não aplicação do método padrão ouro para obter a atividade do BAT. Além de

haver a necessidade de mais estudos em humanos investigando os efeitos da ciclicidade de peso na saúde cardiometabólica em pessoas com e sem excesso de peso corporal.

Dessa forma, as associações realizadas no presente estudo podem ser consideradas inovadoras por investigarem juntamente aspectos que estão envolvidos na fisiopatologia da obesidade, e que poderiam ser úteis no manejo terapêutico da doença na prática clínica, considerando fatores para além do peso e dos exames bioquímicos para obter o perfil de saúde do paciente.

CONCLUSÕES:

O grupo com CG apresentou maior frequência do fenótipo MUO e menor atividade do BAT. No entanto, o cronotipo não se associou com ciclicidade de peso corporal. A avaliação do histórico de ciclicidade do peso pode ser um indicador de pior saúde cardiometabólica e de menor atividade do BAT, podendo complementar a compreensão do quadro de saúde metabólica do paciente com obesidade.

BIBLIOGRAFIA

1. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023.
2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (Brasil). Departamento de Obesidade (comp.). 10 Coisas que você precisa saber sobre obesidade. 2023. <https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-obesidade/#>. Acesso em: 20 out. 2023.
3. Rey-López, J P et al. "The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used." *Obesity reviews*. Vol. 15,10 (2014): 781-90. doi:10.1111/obr.12198
4. Montani JP, Schutz Y, Dulloo AG. Dieting and weight cycling as risk factors for cardiometabolic diseases: who is really at risk?. *Obes Rev*. 2015;16 Suppl 1:7-18. doi:10.1111/obr.12251
5. Zou H, Yin P, Liu L, et al. Association between weight cycling and risk of developing diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2021;12(4):625-632. doi:10.1111/jdi.13380
6. Bauducco S, Richardson C, Gradisar M. Chronotype, circadian rhythms and mood. *Curr Opin Psychol*. 2020.
7. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, et al. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on ChronoNutrition and Cardiomatabolic Health. *Adv Nutr*. 2019
8. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.017
9. Straat ME, Hogenboom R, Boon MR, Rensen PCN, Kooijman S. Circadian control of brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(8):158961. doi:10.1016/j.bbalip.2021.158961
10. Field, A., Manson, J., Taylor, C. et al. Association of weight change, weight control practices, and weight cycling among women in the Nurses' Health Study II. *Int J Obes* 28, 1134–1142 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802728>
11. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
12. Moreira DG, Costello JT, Brito CJ, et al. Thermographic imaging in sports and exercise medicine: A Delphi study and consensus statement on the measurement of human skin temperature. *J Therm Biol*. 2017;69:155-162. doi:10.1016/j.jtherbio.2017.07.006
13. Byun, Stephanie S et al. "Associations of weight cycling with cardiovascular health using American Heart Association's Life's Simple 7 in a diverse sample of women." *Preventive medicine reports* vol. 16 100991. 2 nov. 2019, doi:10.1016/j.pmedr.2019.100991
14. Sanaya, N., Janusaite, M., Dalamaga, M., & Magkos, F. (2024). The Physiological Effects of Weight-Cycling: A Review of Current Evidence. *Current obesity reports*, 13(1), 35–50. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00539-8>
15. Jurado-Fasoli, L., Sanchez-Delgado, G., Alcantara, J. M. A., Acosta, F. M., Sanchez-Sanchez, R., Labayen, I., Ortega, F. B., Martinez-Tellez, B., & Ruiz, J. R. (2024). Adults with metabolically healthy overweight or obesity present more brown adipose tissue and higher thermogenesis than their metabolically unhealthy counterparts. *EBioMedicine*, 100, 104948. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104948>