



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LOUISE FRANCISCATO TRIVELATO DURAN

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS, COMPOSIÇÃO CORPORAL, NÍVEIS
DE ADIPONECTINA E LEPTINA NO CLIMATÉRIO.

CAMPINAS

2024

LOUISE FRANCISCATO TRIVELATO DURAN

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS, COMPOSIÇÃO CORPORAL, NÍVEIS
DE ADIPONECTINA E LEPTINA NO CLIMATÉRIO.

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na
área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROFESSORA DR^a SARAH MONTE ALEGRE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
LOUISE FRANCISCATO TRIVELATO DURAN,
E ORIENTADA PELA PROF^a. DR^a. SARAH MONTE ALEGRE.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D931m Duran, Louise Franciscato Trivelato, 1990-
Metabolismo de carboidratos, composição corporal, níveis de adiponectina e leptina no climatério / Louise Franciscato Trivelato Duran.
– Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Sarah Monte Alegre.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estrogênio. 2. Menopausa. 3. Climatério. 4. Adiponectina. 5. Leptina. I. Alegre, Sarah Monte, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Carbohydrate metabolism, body composition, adiponectin and leptin levels during climacteric

Palavras-chave em inglês:

Estrogen

Menopause

Climacteric

Adiponectin

Leptin

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Sarah Monte Alegre [Orientador]

Heraldo Mendes Garmes

Marcia Scolfaro Carvalho

Data de defesa: 17-07-2024

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-6350-0817>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/2332282215348881>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LOUISE FRANCISCATO TRIVELATO DURAN

ORIENTADOR: PROFESSORA DR^a SARAH MONTE ALEGRE

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR^a SARAH MONTE ALEGRE**
- 2. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES**
- 4. PROF DR^a MARCIA SCOLFARO CARVALHO**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 17/07/2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Veriomar e Elenir,
que nunca mediram esforços para possibilitar meus estudos
e que sempre cuidaram com tanto carinho de mim e dos meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus em primeiro lugar por cada oportunidade de estudo e de trabalho, por me proporcionar inteligência e saúde para buscar aprimoramento pessoal, moral e intelectual.

À Prof^a Dr^a Sarah Monte Alegre, minha orientadora, mentora, guia, professora, conselheira e amiga. Não poderia ter sido mais privilegiada em ser acolhida em seu grupo de estudos há vários anos e receber todo o conhecimento que ela está sempre disposta a compartilhar com tanto carinho e paciência. É impossível mensurar ou descrever quanto eu aprendi e sigo aprendendo em cada minuto de sua presença. Obrigada, sobretudo, pela paciência e obrigada por me acolher durante os percalços que este projeto nos apresentou.

Ao meu marido, Caio, que me acompanhou pacientemente em cada etapa desta jornada e está sempre ao meu lado apoiando e impulsionando incondicionalmente o meu crescimento profissional e intelectual. Obrigada por me inspirar todos os dias, por ser meu alicerce nos momentos mais difíceis e por estar sempre torcendo e vibrando por mim!

À minha filha Amalia, que passa seus últimos dias em meu ventre e tem me acompanhado nesta última e emocionante etapa deste trabalho.

À minha família e sobretudo aos meus pais, Veriomar e Elenir, pelo estímulo constante e por sempre terem me acolhido e me apoiado nos momentos difíceis.

Aos colegas que estiveram presentes nos momentos de estudo na Unidade Metabólica e contribuíram para a execução deste trabalho: Ricardo, Viviane, Priscila, Raquel, Camila e à importante amiga que a Unicamp me trouxe, Gisele Florêncio. Obrigada pelos bons momentos e pelo aprendizado sempre compartilhado!

Ao Prof. Dr. Aglécio, que sem dúvidas foi uma peça chave deste trabalho, contribuindo bastante no aspecto teórico deste trabalho, mas sobretudo no prático. Obrigada pela dedicação, disponibilidade e paciência em ensinar.

Agradeço especialmente à todas às mulheres que disponibilizaram suas valiosas horas como voluntárias, nos possibilitando a obtenção de todos os dados que foram utilizados nesta pesquisa e me inspirando a me aprofundar e aprender tanto sobre todas as esferas desta importante fase que é o climatério. Sem vocês este trabalho não seria possível.

Às demais pessoas que contribuíram de alguma forma para que este trabalho acontecesse, a todos os funcionários do Departamento de Clínica Médica, da Pós Graduação, do Hospital das Clínicas da Unicamp, ao Prof. Dr. Allan de Oliveira Santos, e à Dra Regina Ruscalleda que contribuiu na escrita do projeto e na obtenção de apoio financeiro do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (FAEPEX).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

O impacto das variações hormonais do climatério na composição corporal e no metabolismo – maior risco de resistência insulínica, maior acúmulo de gordura no abdômen proporcionando maior risco cardiovascular - atualmente são muito estudados. O objetivo deste estudo foi avaliar em mulheres sem doenças crônicas, eutróficas ou com discreto sobrepeso os efeitos da menopausa *per se* nestas modificações corporais e metabólicas. Metodologia: foram avaliadas 58 mulheres divididas em grupo G1 (n=28, pré-menopausa) e grupo G2 (n=30, pós menopausa). Todos os participantes tiveram sua composição corporal avaliada além de análises sanguíneas e TTOG. Resultados: além dos resultados inerentes pela caracterização dos grupos, observamos diferenças significativas entre grupos onde o G2 apresentou maior percentual de gordura corporal por BIA ($34,81 \pm 6,63\%$ vs. $31,31 \pm 4,91\%$; $p=0,008$) e por DXA ($39,20 \pm 4,00\%$ vs. $34,78 \pm 5,24\%$; $p=0,002$) e nas avaliações segmentadas por DXA, tronco ($36,28 \pm 4,86\%$ vs. $31,26 \pm 5,61\%$; $p=0,001$), braços ($45,07 \pm 6,27\%$ vs. $40,08 \pm 6,38\%$, $p=0,002$) e pernas ($43,92 \pm 4,43\%$ vs. $39,77 \pm 6,66\%$, $p=0,03$), além de maior massa gorda no tronco ($11257,6 \pm 2797,9\text{g}$ vs. $9431,8 \pm 2876,9\text{g}$), glicose sérica em jejum ($84,62 \pm 12,28\text{mg/dL}$ vs. $76,45 \pm 15,99\text{mg/dL}$; $p=0,0318$), no tempo 60 (T60) do TTOG ($133,81 \pm 31,56\text{mg/dL}$ vs. $116,86 \pm 32,11\text{mg/dL}$; $p=0,04$) e nos níveis de adiponectina ($4,98 \pm 2,22\mu\text{g/mL}$ vs. $3,52 \pm 1,67\mu\text{g/mL}$; $p=0,006$). Já no grupo G1 observamos que houve diferenças significativas com maiores valores de MM nos braços ($4600 \pm 760,5\text{g}$ vs. $4144,4 \pm 803,4\text{g}$; $p=0,02$). A RAL apresentou correlações significativas negativas com HOMA-IR, ASCI, CC, gordura corporal total e do tronco em ambos os grupos. A ASCG e o IACI apresentaram significância negativa somente no G1, assim como CA, percentual de gordura corporal total e dos braços, MLG, percentual de gordura e MM nos braços. Já no G2, observamos correlação significativa negativa da RAL com MM total e percentual de MG do tronco. Conclusão: O presente estudo demonstra diferenças de composição corporal, metabolismo dos carboidratos e marcadores de inflamação entre mulheres na pré-menopausa e mulheres na pós-menopausa. Mesmo na pré-menopausa, os efeitos das alterações endócrinas e metabólicas foram observados. Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres podem passar aproximadamente metade de suas vidas em estado de hipoenstrogenismo, o que reforça a necessidade de abordagens preventivas.

Palavras chave: estrogênio; menopausa; climatério; adiponectina; leptina; composição corporal; glicemia; insulina; eutrofia; sobrepeso.

ABSTRACT

The impact of hormonal changes during climacteric on body composition and metabolism – higher risk of insulin resistance, higher abdominal fat accumulation leading to higher cardiovascular risk – has been widely studied. The aim of this study was to evaluate the effects of menopause *per se* on these body and metabolic changes in women without chronic diseases, eutrophic or slightly overweight. Methodology: 58 women were evaluated, divided into G1 (n=28, premenopausal) and G2 (n=30, postmenopausal). All participants had their body composition evaluated, as well as blood analyses and OGTT. Results: In addition to results inherent to the characterization of the groups, significant differences were observed between the groups, with G2 showing a higher percentage of body fat as assessed by BIA ($34.81 \pm 6.63\%$ vs. $31.31 \pm 4.91\%$; $p=0.008$) and by DXA ($39.20 \pm 4.00\%$ vs. $34.78 \pm 5.24\%$; $p=0.002$). Segmental assessments by DXA revealed significant differences in trunk fat percentage ($36.28 \pm 4.86\%$ vs. $31.26 \pm 5.61\%$; $p=0.001$), arms fat percentage ($45.07 \pm 6.27\%$ vs. $40.08 \pm 6.38\%$; $p=0.002$), and legs fat percentage ($43.92 \pm 4.43\%$ vs. $39.77 \pm 6.66\%$; $p=0.03$), as well as higher trunk fat mass ($11257.6 \pm 2797.9\text{g}$ vs. $9431.8 \pm 2876.9\text{g}$), fasting blood glucose levels ($84.62 \pm 12.28\text{mg/dL}$ vs. $76.45 \pm 15.99\text{mg/dL}$; $p=0.0318$), glucose at 60 minutes (T60) of OGTT ($133.81 \pm 31.56\text{mg/dL}$ vs. $116.86 \pm 32.11\text{mg/dL}$; $p=0.04$), and adiponectin levels ($4.98 \pm 2.22\mu\text{g/mL}$ vs. $3.52 \pm 1.67\mu\text{g/mL}$; $p=0.006$). In group G1, significant differences were observed, with higher values of muscle mass in the arms ($4600 \pm 760.5\text{g}$ vs. $4144.4 \pm 803.4\text{g}$; $p=0.02$). The WHR showed significant negative correlations with HOMA-IR, WC, total body fat, and trunk fat in both groups. ASCG and IACI presented negative significance only in G1, as well as WC, total body fat percentage and arm fat percentage, lean mass, fat percentage, and muscle mass in the arms. In G2, there was a significant negative correlation of WHR with total lean mass and trunk fat percentage. Conclusion: This study demonstrates differences in body composition, carbohydrate metabolism, and inflammatory markers between premenopausal and postmenopausal women. Even in premenopause, the effects of endocrine and metabolic changes were observed. With the increase in life expectancy, women may spend approximately half of their lives in a state of hypoestrogenism, which reinforces the need for preventive approaches.

Keywords: estrogen; menopause; climacteric; adiponectin; leptin; body composition; blood glucose; insulin; eutrophy; overweight.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	37
Representação gráfica dos níveis glicêmicos das voluntárias de acordo com o status menopausal.	
Figura 2	38
Representação gráfica dos níveis insulinêmicos das voluntárias de acordo com o status menopausal.	
Figura 3	39
Representação gráfica dos níveis de adiponectina das voluntárias de acordo com o status menopausal.	
Figura 4	40
Representação gráfica dos níveis de leptina das voluntárias de acordo com o status menopausal.	
Figura 5	45
Valores de áreas totais sob as curvas glicêmicas em mulheres na pré e pós menopausa, durante o Teste de Tolerância Oral à Glicose.	
Figura 6	46
Correlação da relação adiponectina/leptina com HOMA-IR e variáveis de composição corporal.	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	35
Caracterização da composição corporal por bioimpedanciometria e por DXA nos grupos de mulheres na pré e na pós menopausa.	
Tabela 2	36
Perfil metabólico dos indivíduos classificados de acordo com o status menopausal.	
Tabela 3	36
Níveis glicêmicos (mg/dL) das voluntárias durante o TTOG classificadas de acordo com o status menopausal.	
Tabela 4	37
Níveis insulinêmicos (μ UI/mL) das voluntárias durante o TTOG classificadas de acordo com o status menopausal.	
Tabela 5	38
Perfil inflamatório de mulheres na pré e pós-menopausa.	
Tabela 6	41
Correlação da RAL com variáveis de metabolismo dos carboidratos e de composição corporal em mulheres na pré-menopausa.	
Tabela 7	42
Correlação da RAL com variáveis de metabolismo dos carboidratos e de composição corporal em mulheres na pós-menopausa.	
Tabela 8	43
Correlação de variáveis com área sob a curva glicêmica e insulinêmica em mulheres na pré menopausa (G1).	

Tabela 9 44

Correlação de variáveis com área sob a curva glicêmica e insulinêmica em mulheres na pós menopausa (G2).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%Gord	Percentual de gordura corporal total
%MG tronco	Percentual de massa gorda do tronco
ASCG	Área sob a curva glicêmica
ASCI	Área sob a curva insulinêmica
BIA	Exame de bioimpedanciometria
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência da cintura
CQ	Circunferência de quadril
DM2	Diabetes mellitus tipo II
DP	Desvio padrão
DXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERSI	<i>Estrogen-receptor 1</i>
ERα	<i>Estrogen-receptor α</i>
ERβ	<i>Estrogen-receptor β</i>
FAEPEX	Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FSH	Hormônio folículo-estimulante
FSHR	Receptor de hormônio folículo-estimulante
g	Gramas
G1	Grupo 1 - mulheres na pré menopausa
G2	Grupo 2 - mulheres na pós menopausa
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
HC	Hospital de Clínicas
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance</i>
IACG	Incremento de área sob a curva glicêmica
IACI	Incremento de área sob a curva de insulinêmica
IMC	Índice de massa corporal
KCAL	Quilocalorias

Kg	Quilogramas
KgGord	Peso de gordura corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MG	Massa gorda
MLG	Massa livre de gordura
MM	Massa magra
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAL	Relação adiponectina-leptina
RCQ	Relação cintura-quadril
RI	Resistência insulínica
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SM	Síndrome metabólica
T0	Tempo 0 do teste de tolerância oral à glicose
T120	Tempo 120 do teste de tolerância oral à glicose
T30	Tempo 30 do teste de tolerância oral à glicose
T60	Tempo 60 do teste de tolerância oral à glicose
T90	Tempo 90 do teste de tolerância oral à glicose
TMB	Taxa metabólica basal
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Climatério.....	16
1.2 Alterações hormonais e de composição corporal.....	17
1.3 Inflamação.....	21
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 Geral.....	25
2.2 Específicos.....	25
3. METODOLOGIA E CASUÍSTICA.....	26
3.1 Delineamento do estudo.....	26
3.2 Aspectos éticos.....	26
3.3 Divulgação, recrutamento e convocação.....	26
3.4 Critérios de inclusão.....	27
3.5 Critérios de exclusão.....	27
3.6 Protocolo.....	27
3.7 Cálculos.....	29
3.8 Análise estatística.....	29
4. RESULTADOS.....	31
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÃO.....	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
8. APÊNDICE.....	62

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global e pode-se destacar o aumento mais expressivo na expectativa de vida da população feminina. Com isso, estima-se que as mulheres viverão mais tempo em insuficiência ovariana, ou seja, no período pós-menopáusico, o que corresponde a um terço de suas vidas (Panazolo *et al*, 2014). Nesta fase, as mulheres podem apresentar várias alterações fisiológicas com prevalências variáveis, que podem ter sérias consequências na saúde se não forem atentamente acompanhadas. Além do iminente risco cardiovascular aumentado durante esta fase, o aumento de peso e consequente obesidade podem piorar este quadro e ainda predispor a mulher à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão e dislipidemia. Nesta fase também são necessárias ações para detecção e prevenção de osteoporose e alguns tipos de câncer (Brasil, 2008).

É indispensável e de grande interesse médico obter maiores conhecimentos sobre as alterações metabólicas e de composição corporal durante esta transição e no período pós-menopausa. Diante disto, a finalidade deste estudo foi explorar algumas transformações nesta fase de vida da mulher.

1.1. Climatério

O climatério pode ser caracterizado como mais uma fase de transição da vida da mulher, onde ocorrem diversas oscilações hormonais e consequentemente irregularidades menstruais até atingir a amenorreia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define esta como uma fase biológica e não um processo patológico (Brasil, 2008).

É um marco divisório do fim do ciclo menstrual mensal da mulher e desenvolve-se como resultado do hipoestrogenismo e da ruptura do ciclo hormonal associado à ovulação. A insuficiência ovariana é caracterizada pela ausência de sangramento menstrual por 12 meses, e a idade em que isto acontece é bem variada, mas pode ocorrer entre o final dos 30, até o final dos 50 anos e traz diversas consequências para a saúde da mulher (Brasil, 2008).

Segundo Fernandes *et al* (2011) pode-se definir como pré-menopausa a fase em que se observa a elevação gradual dos níveis séricos do hormônio folículo-estimulante (FSH), seguida pela perimenopausa, com estas alterações endócrinas mais intensas e sintomas da

cessação da menstruação, como sangramentos mais curtos ou mais longos que o habitual, além da deficiência estrogênica.

Esta transição pode durar cerca de 4 anos para a maioria das mulheres e nesta fase, os sintomas vasomotores podem surgir, sendo as ondas de calor (fogachos) os mais frequentes e podem ser acompanhadas de sudorese, palpitações, ansiedade, cefaleia, depressão, irritabilidade, choro imotivado, redução da libido, astenia, mialgia, dificuldade de concentração, prejuízo na memória, distúrbios do sono e outros transtornos de humor. Mais tardiamente, alguns sinais e sintomas urogenitais podem ocorrer: dispareunia, poliúria, disúria, a urgência e incontinência urinária, episódios de infecção urinária e secura vaginal. (Øverlie *et al*, 2002; Brasil, 2008; Panazzolo *et al*, 2014).

Após a ocorrência da última menstruação associada aos níveis de FSH ainda mais elevados e estrogênicos bastante diminuídos, é identificada a insuficiência ovariana (pós-menopausa) (Fernandes *et al*, 2011).

Mauvais-Jarvis (2017) descreve que são muitos os impedimentos para o desenvolvimento de estratégias de combate das disfunções metabólicas e doenças associadas à esta fase de vida da mulher, principalmente pela falta de dados sobre as causas biológicas destas condições clínicas e completo desentendimento sobre o efeito dos estrógenos e das funções tecido-específicas, além das ações moleculares dos receptores.

1.2. Alterações hormonais e de composição corporal

Durante a pré-menopausa, algumas características únicas são observadas, além das alterações hormonais e consequente ação na capacidade reprodutiva. Há também possível prejuízo no conteúdo mineral ósseo, na massa muscular esquelética, alterações metabólicas incluindo aquelas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos: hiperinsulinemia, resistência insulínica (RI), aumento no acúmulo e alteração da distribuição de gordura corporal especialmente na região abdominal, proporcionando à maioria das mulheres nesta fase a obesidade central e tendência ao ganho de peso (Stachowiak *et al*, 2015; Hong *et al*, 2007; Panazzolo *et al*, 2014; Lovejoy *et al*, 2008; Toth *et al*, 2000).

Deve-se lembrar ainda que “tecido adiposo” ou “gordura” não são constituídos por uma massa uniforme: adipócitos são regulados em diferentes regiões e depósitos do corpo e cumprem funções variadas, algumas benéficas outras nocivas. As caracterizações

utilizadas, adipócito marrom/branco, ectópica/não ectópica/ tecido adiposo visceral/subcutâneo, servem para diferenciar e elucidar todas essas variações funcionais, metabólicas, endócrinas, estruturais e de desenvolvimento inerentes aos adipócitos e ao acúmulo de tecido adiposo. (Hebebrand et al, 2017).

Segundo Svendsen *et al* (1995) a insuficiência ovariana acarreta modificação da localização da gordura na composição corporal: a gordura subcutânea reduz e a visceral aumenta.

Liu *et al* (2015) observaram que durante a insuficiência ovariana, quando os níveis de FSH se elevam, este aumento também pode ser responsável pela alteração no acúmulo de gordura e na sua redistribuição, já que o receptor de hormônio folículo-estimulante (FSHR) está envolvido na biossíntese lipídica. O mesmo autor demonstra em seu estudo *in vivo* que houve aumento significativo de peso corporal e massa gorda nos animais que tiveram o FSH aumentado através de gonadectomia ou tratamento hormonal com FSH. Observou-se, além da redistribuição mais visceral, um aumento no tamanho do adipócito. Outros autores também revelam o acúmulo de lipídios, a ativação das cascatas de sinalização de inflamação e a ação da insulina prejudicada nos miócitos e músculos de roedores, e estes fatores também são observados em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 (Yang *et al*, 2009).

Em um estudo com mulheres caucasianas ou Africanas-Americanas, Lovejoy *et al* (2008) mostraram que as modificações nos níveis de FSH foram positivamente correlacionadas com mudanças na massa de gordura corporal após 6 anos de acompanhamento.

Esta transformação da distribuição de gordura corporal pode promover algumas consequências, entre elas, intolerância à glicose (redução da primeira fase de secreção insulínica) ou RI (falha na ação da insulina) (Geloneze *et al*, 2006; Hong *et al*, 2007). Segundo Mauvais-Jarvis (2017), é possível que a insuficiência ovariana altere a habilidade da glicose em realizar sua própria eliminação independente da insulina, de um modo que não é detectado em condições estáveis, como o realizado no clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico. Nas mulheres nesta fase de vida, o clearance hepático de insulina é diminuído e as concentrações de insulina circulantes durante um teste de tolerância à glicose não são diferentes das mulheres na pré-menopausa. Sugere-se que a insuficiência ovariana promova disfunção das células β -pancreáticas, entretanto, estas vias não são detectáveis por avaliações clínicas dos níveis de glicose e insulina e podem somente ser revelados durante um teste dinâmico e usando dosagens de peptídeo-C.

Mauvais-Jarvis (2017), afirma que a RI e outras disfunções metabólicas são reconhecidas como grandes pilares envolvidos na fisiopatologia de diversas doenças crônicas, e não só a obesidade e DM2.

Estudos com mulheres na pré-menopausa mostraram melhor sensibilidade à insulina quando comparadas aos homens quando a sensibilidade é normalizada pela massa magra, desde que essas mulheres tenham massa magra reduzida em relação aos homens (Park *et al*, 2003). Observa-se também que mulheres na pré-menopausa que praticavam exercício geralmente apresentavam proteção metabólica, entretanto, mulheres com insuficiência ovariana ou ooforectomizadas apresentavam declínio na sensibilidade à insulina coincidente com um aumento bastante notável na massa gorda, marcadores de inflamação, LDL-colesterol, triglicerídeos e ácidos graxos (Campbell e Febbraio, 2002). Hoeg *et al* (2011), também demonstraram que mulheres na pré-menopausa possuem proteção contra RI induzida pelos lipídios, quando comparadas às mulheres estrógeno-deficientes. Foi observado ainda que os músculos destas mulheres apresentaram maior sensibilidade insulínica apesar dos triglicerídeos 47% mais elevados.

Por outro lado, Kalyani *et al* (2009) observaram que mulheres com insuficiência ovariana com maiores níveis de estrógeno foram prospectivamente associadas à maiores riscos de desenvolvimento de DM2. Claramente pode-se concluir que mais estudos experimentais e em humanos usando estratégias dose-resposta são necessários para propor a interação dos hormônios esteroidais na regulação do metabolismo e da ação da insulina nos tecidos glicorregulatórios. As questões são: se o estrógeno realça a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, em qual dosagem farmacológica mínima, e quais são os tecidos críticos de ação do estrógeno que protegem contra a RI induzida pela adiposidade?

A depleção de alguns hormônios esteroidais ocorre naturalmente com o envelhecimento e falência gonadal, aumentando a vulnerabilidade a doenças que podem incluir o cérebro, ossos e sistema cardiovascular. Conforme mencionado anteriormente, há elevação dos níveis de FSH acima de 30mUI/mL e queda do estrógeno abaixo de 30pg/mL (Stachowiak *et al*, 2015).

O estrógeno possui função de reduzir a adiposidade através da promoção do uso dos lipídeos como fonte de energia (Hong *et al*, 2007). Estudos têm mostrado que captação direta de ácidos graxos livres no tecido subcutâneo é mais intensa em mulheres quando comparadas aos homens (Panazzolo *et al*, 2014).

O envelhecimento do ovário tem importante função na composição corporal durante o climatério. Menciona-se ainda que a terapia de reposição hormonal pode ser associada à perda ou menor ganho de peso, enquanto a deficiência estrogênica pode ser associada ao ganho de peso (Lovejoy *et al*, 2008). Outros estudos com modelos animais e em humanos confirmam as alterações na distribuição de gordura (de ginecoide para androide) e aumento da massa adiposa total. As alterações nas concentrações plasmáticas de estrogênios, androgênios e outros hormônios e adipocinas podem explicar esta dinâmica. Além da redução intensa nos níveis de estrogênios já mencionada, as glândulas suprarrenais secretam normalmente os precursores androgênicos, elevando sua biodisponibilidade (Panazzolo *et al*, 2014).

O efeito dos moduladores seletivos do receptor de estrógeno na homeostase da glicemia e no diabetes mellitus em mulheres com insuficiência ovariana têm sido bastante estudados. Entretanto, estudos que avaliem com métodos mais precisos o efeito direto da insuficiência ovariana na RI são limitados (Xu *et al*, 2015).

O receptor de estrógeno tipo 1 (ERS1) é amplamente expresso no sistema nervoso central e em tecidos periféricos, como o adiposo, fígado, células do sistema imune e músculo esquelético. Recentemente estudos observacionais demonstraram que os níveis expressos de ERS1 são reduzidos no músculo de mulheres com síndrome metabólica e que a variação natural no músculo é inversamente correlacionada com a adiposidade, insulina de jejum e marcadores de saúde metabólica (Ribas *et al*, 2016).

Apesar destas fortes correlações que sugerem uma relação entre a expressão deste receptor no músculo e saúde metabólica, muitos estudos ainda têm testado o papel direto dos receptores de estrógeno no músculo, no metabolismo e na ação da insulina (Mauvais-Jarvis, 2017).

O papel específico do receptor α de estrógeno (ER α) nos adipócitos e o resultado fenotípico da obesidade como consequência da deleção deste receptor em camundongos ainda estão sendo estudados por diversos pesquisadores (Casazza *et al*, 2010). Ribas *et al* (2016) em seu estudo experimental, observou que os camundongos fêmea com “nocaute” de ER α músculo-específicos apresentaram RI e acúmulo de lipídeos musculares.

Salehzadeh *et al* (2011) descrevem que apesar das duas formas do receptor de estrógeno serem expressas em muitos tecidos glicorregulatórios, o ER α é expresso em maior abundância que o ER β , que é praticamente indetectável no músculo de humanos e roedores.

Diversos pesquisadores tentam esclarecer se a obesidade acontece por conta da perda do ER α nos adipócitos especificamente ou seria por um fenótipo secundário, resultando na perda deste receptor no cérebro, fígado, músculo esquelético ou células do sistema imune (Mauvais-Jarvis, 2017).

Neto *et al* (2010) analisaram componentes de síndrome metabólica (SM) em mulheres com insuficiência ovariana. O fator mais relevante mencionado foi a obesidade abdominal, presente em 81,1% das mulheres avaliadas que tinham entre 40 e 65 anos de idade.

Estudos sugerem também que estas mudanças na composição corporal ocasionam diferenças significativas no metabolismo do tecido adiposo nesta fase de vida da mulher, podendo levar à síntese de várias substâncias como as citocinas inflamatórias (Ferrara *et al*, 2002; Kontogianni *et al*, 2004).

Frühbeck *et al* (2019) avaliaram, em seu estudo sobre o metabolismo do tecido adiposo, homens e mulheres entre 18 e 82 anos de idade diabéticos ou não, obesos ou eutróficos, e mostraram maiores níveis de insulina, glicemia, leptina e menores de adiponectina, nos pacientes com maior adiposidade corporal.

Teros *et al* (2015) mostraram que as variações relativas no peso corporal, índice de massa corporal (IMC), massa magra (MM) e massa gorda (MG) foram negativamente correlacionadas aos valores de insulina estratificados em quartis, entre homens e mulheres com sobrepeso acima dos 60 anos de idade.

1.3. Inflamação

Como já mencionado, este acúmulo de gordura é responsável pela secreção de diversas substâncias (Kontogianni *et al*, 2004). A ocorrência de inflamação basal na pós-menopausa através das modificações do tecido adiposo, é caracterizada por hipertrofia das células, redução da vascularização e aumento da produção de citocinas pró inflamatórias, que rompem os adipócitos, liberando ácidos graxos não esterificados na circulação, aumentando o risco para o aparecimento de doenças como a osteoporose, aterosclerose, RI, além de hipertensão arterial, DM2, entre outras. Ainda, a prática insuficiente de exercícios físicos ou o sedentarismo, além de uma dieta rica em gorduras e da adiposidade central, podem contribuir para o agravamento destas comorbidades (Diniz *et al*, 2015).

Mecanismos não completamente esclarecidos sugerem que mulheres com insuficiência ovariana, ou seja, na pós-menopausa, apresentam desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e um declínio das adipocinas anti-inflamatórias como a adiponectina.

Thurston *et al* (2013) avaliaram IMC e níveis séricos de adiponectina e leptina de mulheres na pré-menopausa e mulheres já com insuficiência ovariana e correlacionaram com alguns sintomas do climatério, entretanto, mais de 50% de sua amostra eram mulheres obesas (IMC >30kg/m²).

Este estado inflamatório, juntamente à tolerância à glicose prejudicada, pode acelerar o processo aterogênico e promover o aparecimento de várias alterações metabólicas. Como exemplo, a redução na ação protetiva da adiponectina, adipocina que será comentada logo a seguir, pode promover desordens tromboembólicas através do seu efeito na formação e estabilidade de placas (Tankó e Christiansen, 2006).

A leptina é uma das proteínas produzida principalmente pelo tecido adiposo. É forte e positivamente correlacionada com a gordura corporal e pode ser considerada um sinal lipostático, comunicando-se com o hipotálamo sobre o tamanho dos depósitos de gordura corporais (Stern *et al*, 2016).

Além disso, essa adipocina foi reconhecida por sua ação acentuada no hipotálamo, interferindo no controle da ingestão de alimentos e a resistência à sua ação é observada nos indivíduos portadores de obesidade. Pode também regular a homeostase energética, função neuroendócrina, hematopoiese, angiogênese, reprodução, etc, podendo afetar vários eixos endócrinos, incluindo a biologia da insulina. Seus receptores são abundantemente expressos em muitos tecidos, inclusive no adipócito, indicando que possa regular o metabolismo do tecido adiposo por meio de sinalização autócrina. Esta substância é diminuída agudamente durante o jejum, sugerindo que outros fatores além da massa gorda possam regular sua secreção (como alterações nos níveis de insulina circulante). Estudos *in vitro* mostram que a leptina diminui a lipogênese, aumenta a hidrólise de triglicerídeos e aumenta a oxidação de ácidos graxos. No entanto, seus efeitos predominantes no tecido adiposo podem ser mediados pelo sistema nervoso periférico (Stern *et al*, 2016; Yosae *et al*, 2019).

Mpalaris *et al* (2016) mostraram forte correlação entre os níveis de leptina e IMC, peso corporal e circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ) em mulheres com insuficiência ovariana, entre 46 e 80 anos de idade.

Embora a maioria dos estudos que buscam explicar os efeitos das adipocinas se concentrem nas funções endócrinas, esses sinais derivados de adipócitos também têm profundas funções autócrinas e parácrinas. A adiponectina, outra citocina produzida no tecido adiposo, parece estimular a expansão "saúdável" do tecido adiposo e melhora o armazenamento lipídico dos adipócitos, impedindo o acúmulo lipídico ectópico. É demonstrado em diversas pesquisas que esta adipocina aumenta a sensibilidade à insulina. Consequentemente, vários estudos em humanos associaram uma prevalência aumentada de diabetes a polimorfismos no gene que codifica a adiponectina que levam à diminuição dos seus níveis (Stern *et al*, 2016).

Rinaldi *et al* (2015) estudando mulheres na pré-menopausa, observaram relação inversa entre menores níveis de adiponectina e maiores de leptina e também a relação entre as duas adipocinas e adiposidade abdominal.

De Luis *et al* (2010) mostraram que as mulheres obesas possuem menores níveis de adiponectina. Através de medidas de composição corporal por bioimpedânciometria, verificou também que essas mulheres possuem menor valor de ângulo de fase, o que reflete baixa integridade e função de membranas celulares.

As descobertas da leptina e da adiponectina foram os primeiros indícios de que o tecido adiposo era um órgão endócrino com amplo controle sobre a homeostase sistêmica energética. Embora os mecanismos exatos pelos quais a leptina e a adiponectina são secretados pelo adipócito permaneçam incertos, seus efeitos metabólicos nos tecidos-alvos são importantes. Apesar do adipócito não possuir uma via secretora clássica para adipocinas, é já esclarecido que a liberação de leptina e adiponectina pode ser intensamente aumentada por vários fatores (Stern *et al*, 2016).

Estudos recentes têm relacionado a obesidade com a relação adiponectina/leptina (RAL). Esta relação funciona como um marcador bastante útil na detecção e prevenção de diversas doenças ou alterações metabólicas, como aterosclerose em indivíduos portadores de obesidade ou DM2, RI e SM (Gupta *et al*, 2018; Larsen *et al*, 2018).

Conforme já mencionado, a obesidade é uma doença crônica bem frequente durante a menopausa e ocorre em cerca de 65% das mulheres. Visto que a leptina e a adiponectina são secretadas pelo tecido adiposo, suas concentrações aumentam e diminuem, respectivamente, na ocorrência de obesidade ou diabetes nesta fase (Gupta *et al*, 2018).

Christen *et al* (2018) debatem sobre as diferenças entre os sexos nos níveis de leptina e adiponectina e, em seu estudo, associam diversas medidas de gordura corporal com estas duas adipocinas. Demonstraram que o percentual de gordura corporal foi fortemente

associado às concentrações de leptina e também que as mulheres possuem seus níveis maiores que os homens. Explica que estas diferenças são devidas às distintas quantidades de gordura corporal entre os sexos. Ainda mostram que a gordura visceral foi mais fortemente associada às concentrações de adiponectina e que as mulheres possuem maiores níveis de adiponectina que os homens.

Outros estudos mostram correlação positiva entre a RAL e CC, corroborando com a correlação positiva da leptina e negativa da adiponectina com gordura visceral (Adejumo *et al*, 2019).

Frühbeck *et al* (2017) mostram que a RAL tem sido sugerida como marcador de disfunção do tecido adiposo e pode ser negativamente correlacionado com o IMC. Além disso, é fortemente associado às medidas de RI, como o índice HOMA.

Ainda há muito a ser esclarecido em relação ao metabolismo de todos estes componentes. Vários estudos tentam esclarecer os mecanismos e distúrbios metabólicos envolvidos no climatério, mas a maioria destes estudos foi desenvolvida em mulheres portadoras de obesidade (De Luis *et al*, 2010; Lim *et al*, 2012; Mpalaris *et al*, 2016; Al-Daghri *et al*, 2017; Zanatta *et al*, 2018).

De acordo com nosso levantamento, em mulheres não-portadoras de obesidade existe uma lacuna na literatura que compare estes estudos da relação da adiponectina, leptina e das variações no metabolismo dos carboidratos com as modificações de composição corporal durante a pré-menopausa, ou seja, mulheres mais jovens, com as mulheres já com insuficiência ovariana.

Diante disto, o objetivo deste estudo foi avaliar em mulheres saudáveis não portadoras de obesidade na pré e pós menopausa, as modificações no metabolismo dos carboidratos, na composição corporal e nas adipocinas que podem ser correlacionadas com a obesidade e com este complexo fenômeno da redistribuição de gordura corporal.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar em mulheres com IMC < 30kg/m² durante o climatério as alterações do metabolismo de carboidratos, composição corporal e citocinas inflamatórias.

2.2. Específicos

Avaliar nas mulheres na pré-menopausa e mulheres já com insuficiência ovariana, além de alterações hormonais inerentes à insuficiência ovariana (FSH e estrógeno):

- 2.2.1. Alterações de composição corporal e no perfil lipídico;
- 2.2.2. Alterações nos níveis de glicemia, insulina e HOMA-IR;
- 2.2.3. Alterações nos níveis de adiponectina e leptina;

3. METODOLOGIA E CASUÍSTICA

3.1 Delineamento do estudo

Estudo do tipo coorte transversal e analítico em adultos do sexo feminino de 35 a 60 anos de idade atendidas no Hospital das Clínicas da Unicamp.

Realizado de agosto de 2016 a agosto de 2018, no laboratório de Unidade Metabólica do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

3.2 Aspectos Éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (CAAE: 50810615.7.0000.5404). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi explanado sobre os procedimentos e exames, riscos e benefícios da participação, e assinado por todas as participantes e pelas pesquisadoras responsáveis em duas vias, antes do início dos procedimentos. Estas participantes foram encaminhadas para atendimento, tratamento e seguimento ambulatorial, quando necessário. Receberam orientações quanto à dieta e hábitos de vida saudáveis. Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (FAEPEX).

3.3 Divulgação, recrutamento e convocação

A divulgação foi realizada através de folhetos distribuídos nos diversos setores no Hospital de Clínicas e em outros institutos da Universidade, e também via publicação no site da Universidade.

A convocação foi feita via contato telefônico. Após agendamento para a primeira etapa dos exames, as participantes foram orientadas a não consumirem bebidas alcoólicas nem realizarem exercícios físicos a partir de 48 horas antes da data da coleta e a não utilizar medicamentos antiinflamatórios ou diuréticos no período de 7 dias prévios ao agendamento.

Todas as participantes foram orientadas a comparecer em jejum de 12 horas, vestindo roupas leves e confortáveis, para a realização de todos os procedimentos envolvidos no projeto.

3.4 Critérios de inclusão

Mulheres com idade entre 35 anos e 60 anos, que não tenham atingido a insuficiência ovariana precocemente, atendidas em Ambulatórios do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (HC/FCM)/UNICAMP, com classificação de IMC em eutrofia ou sobrepeso.

3.5 Critérios de exclusão

Idade < 35 anos e > 60 anos, antecedentes de alcoolismo, uso de estrógenos ou progestágenos, tratamentos com antiinflamatórios, anticonvulsivantes, corticosteróides, quimioterápicos, radioterapia ou outros medicamentos que poderiam influenciar nos resultados das substâncias dosadas; ocorrência de doenças inflamatórias, entre elas, lúpus, artrite reumatóide ou doenças como hipertensão grave, diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipertireoidismo, asma brônquica, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), hepatite B ou C, cirrose hepática, insuficiência renal crônica em tratamento dialítico, câncer de mama, útero ou ovários, cirurgias bariátrica ou ginecológica (histerectomia, ooforectomia, panhisterectomia), insuficiência ovariana precoce, transplante renal, déficit visual ou auditivo que pudessem impedir a paciente de ler ou ouvir os questionários do projeto.

3.6 Protocolo

Na manhã do dia agendado, as participantes chegaram às 8h e foram recepcionadas por profissionais devidamente capacitados para todos os procedimentos a serem realizados. A avaliação antropométrica foi realizada com medidas de circunferência, com fita métrica não-extensível com precisão de 1mm, com a avaliada em pé, coluna ereta, coxas unidas, braços ao longo do corpo de frente para o avaliador. Para a medida da circunferência da cintura, a fita foi posicionada no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca; para a medida da circunferência abdominal, a fita foi posicionada na direção da cicatriz umbilical, e para a circunferência do quadril, a fita foi posicionada no maior diâmetro da região glútea.

O peso foi aferido em balança com estadiômetro acoplado da marca Welmy, com precisão de 100g, com as participantes descalças, em pé, com as pernas paralelas e coluna ereta. A estatura foi aferida no mesmo equipamento, com precisão de 1mm.

Antes da realização do exame de Bioimpedância elétrica tetrapolar (BIA), as mulheres permaneceram por 5 minutos deitadas em decúbito dorsal, em repouso. A BIA é utilizada para avaliação de composição corporal. Através da passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude, mede-se a resistência total do corpo, impedância, reactância e pode-se ainda calcular o ângulo de fase, que mede diretamente a estabilidade das células, reflete a distribuição de água nos espaços intra e extracelular e pode ser utilizado como indicador da integridade de membranas (Berbigier *et al*, 2013).

A gordura corporal foi estimada em percentual (%) e em peso (Kg) assim como a massa magra; a água da massa magra, em percentual (%); a água corporal em litros (l) e a taxa metabólica basal em quilocalorias (Kcal), através do equipamento elétrico tetrapolar *Biodynamics – Bioimpedance Analyser* modelo 310 (Corp. Seattle, WA, USA). Ficaram descalças, sem utilizar adornos metálicos ou portar celular nos bolsos, em decúbito dorsal, em uma cama hospitalar, com as pernas e braços separados do corpo. Foi fixado um par de eletrodos na parte superior do pé direito e outro na parte superior da mão direita.

Após a realização do teste, tiveram a pressão arterial aferida e registrada, com a participante nas mesmas condições do exame anterior. A mesma permaneceu em repouso para o Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTOG) e demais dosagens bioquímicas. Para minimizar o desconforto das coletas, foram adotadas técnicas padronizadas e materiais adequados. Após a punção de uma veia da fossa antecubital, foi feita a coleta inicial de 15mL para dosagem do tempo 0 de glicose plasmática e insulina, adiponectina e leptina séricas. A participante teve 5 minutos para ingerir uma solução de 300mL com 75g de glicose. O tempo 0 (zero), foi registrado após o final da ingestão da solução. As demais amostras foram coletadas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos, em tubos de 4mL.

As amostras foram identificadas, centrifugadas em centrífuga refrigerada, para obtenção do soro, aliquotadas e armazenadas em freezer a -20°C para posteriores dosagens.

Exames séricos como estrógeno e FSH também foram realizados.

As participantes também realizaram exame para avaliação da composição corporal através do método de densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA) (modelo Discovery Wi – S/N 83901), método rápido, indolor e de baixa exposição à radiação.

As dosagens das adipocitocinas e insulina foram realizadas no soro por ensaio imunoenzimático, em duplicata, através do método de ELISA, utilizando kits comerciais de alta sensibilidade e especificidade.

- Adiponectina: Método imunoenzimático - ELISA- KIT: (MILLIPORE - Billerica, USA). Sensibilidade: 0,155 ng/mL.
- Leptina: Método imunoenzimático - ELISA - KIT: (MILLIPORE - Billerica, USA) Sensibilidade: 0,195 ng/mL.
- Insulina: Método imunoenzimático - ELISA - KIT: (MILLIPORE - Billerica, USA) Sensibilidade: 1μU/mL.
- Glicose: Método enzimático, automatizado através de equipamento bioanalisador de glicose YSI 2300.
(Abbas e Lichtman, 2012).

3.7 Cálculos

- O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da seguinte fórmula:
 $\text{Peso corporal (kg)} / \text{estatura (m)}^2$
- O índice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) foi calculado através da seguinte fórmula:
 $\text{Glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{insulina de jejum (}\mu\text{UI/mL)} / 405$
- A Relação Cintura/Quadril foi calculada através de seguinte fórmula:
 $\text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{circunferência do quadril (cm)}$
- As áreas sob a curva glicêmica e insulinêmica (ASCG e ASCI) foram obtidas através do cálculo da área do trapézio considerando-se toda a área sob as curvas:
 $\text{ASC incr} = \text{ASC total} - (\text{valor basal} \times \text{tempo experimental em minutos})$
- Incremento de área sob a curva glicêmica (IACG) foi calculado geometricamente pelas áreas triangulares e trapezoidais da curva, de acordo com os métodos da FAO/WHO, 1998.

3.8 Análise estatística

As análises foram realizadas pelo Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do software para Windows *The SAS System* versão 9.4. SAS

Institute INC, 2002-2008, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis estudadas, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta e relativa. As estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste *Mann-Whitney*. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de *Fisher*. Para o estudo da relação entre as curvas glicêmicas e insulinêmicas e demais variáveis, e da relação adiponectina/leptina e variáveis de metabolismo dos carboidratos e de composição corporal foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

O recrutamento foi realizado após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão. Foram avaliadas através de questionário 124 mulheres, inicialmente, e selecionadas 64 participantes que preenchiam todos os critérios de inclusão. Destas, 4 não deram continuidade aos exames, 1 desistiu no momento da coleta, 1 não compareceu no dia da coleta, totalizando 58 participantes.

Foram selecionadas 28 mulheres no período de pré-menopausa para o Grupo 1 (G1) (com falhas na regularidade menstrual e sintomas vasomotores autorreferidos) entre 35 e 52 anos de idade. A avaliação deste grupo foi realizada 10º e 17º dia do ciclo menstrual, para minimizar as oscilações hormonais das dosagens séricas das participantes por conta da função hormonal-ovariana. Para o Grupo 2 (G2), 30 mulheres com insuficiência ovariana, ou seja, no período pós-menopausa (em amenorreia há pelo menos 12 meses e sintomas vasomotores autorreferidos) foram selecionadas, com idades entre 42 e 60 anos, classificadas e pareadas em função do IMC em eutrofia ou sobrepeso, segundo os critérios de classificação do estado nutricional, entre 18,5 kg/m² e 29,9 kg/m² (WHO, 1998).



A tabela 1 apresenta resultados antropométricos e de composição corporal do grupo pré-menopausa (G1) e do grupo com insuficiência ovariana (G2). A idade e as dosagens de FSH foram significativamente diferentes entre os grupos, com o grupo com insuficiência ovariana apresentando maiores valores em relação ao grupo pré-menopausa. Esses resultados eram esperados devido aos critérios para composição dos grupos. A média de tempo de insuficiência ovariana no G2 foi de $4,07 \pm 3,49$ anos.

O FSH, conforme esperado, apresenta-se 9 vezes mais elevado no G2 em relação ao G1 ($77,33 \pm 27,56$ mUI/mL vs. $8,16 \pm 9,17$ mUI/mL; $p < 0.0001$).

Em nosso estudo, a composição corporal avaliada pela BIA revelou que na pós-menopausa o percentual de gordura corporal foi maior em relação às pacientes na pré-menopausa ($34,81 \pm 6,63\%$ vs. $31,31 \pm 4,91\%$; $p = 0,008$).

A avaliação segmentada através de DXA confirmou os resultados em relação ao percentual de gordura corporal de G2 e G1 ($39,20 \pm 4,00\%$ vs. $34,78 \pm 5,24\%$; $p = 0,002$). Também houve diferença significativa nas demais regiões avaliadas: tronco ($36,28 \pm 4,86\%$ vs. $31,26 \pm 5,61\%$; $p = 0,001$), braços ($45,07 \pm 6,27\%$ vs. $40,08 \pm 6,38\%$, $p = 0,002$) e pernas ($43,92 \pm 4,43\%$ vs. $39,77 \pm 6,66\%$, $p = 0,03$), sendo os maiores valores no G2.

Tabela 1 - Caracterização da composição corporal por bioimpedanciometria e por DXA nos grupos de mulheres na pré e na pós menopausa.

Variáveis	G1 (n=28)		G2 (n=30)		p [#]
	Média	±DP	Média	±DP	
Idade (anos)	43,07	4,31	53,30	4,37	< 0.0001
Estrógeno (pg/mL)	168,14	88,12	15,78	23,38	< 0.0001
FSH (mUI/mL)	8,16	9,17	77,33	27,56	< 0.0001
IMC (Kg/m ²)	25,65	3,48	26,71	2,93	0,1992
CC (cm)	79,54	7,17	81,22	5,76	0,4224
CA (cm)	88,00	7,80	91,28	8,66	0,1307
CQ (cm)	102,37	7,81	104,00	7,56	0,4004
RCQ	0,77	0,04	0,78	0,05	0,7850
<u>Bioimpedância</u>					
Gordura (Kg)	21,36	6,15	24,05	5,90	0,1072
Gordura (%)	31,31	4,91	34,81	6,63	0,0082
MM (Kg)	45,79	4,56	43,79	5,80	0,2495
TMB (Kcal/dia)	1390,89	138,35	1331,50	176,13	0,2560
Ângulo de fase (o)	5,18	1,08	5,13	1,03	0,7974
<u>DXA</u>					
MG total (g)	23056,84	6126,98	26254,66	5542,80	0,0723
MG tronco (g)	9431,83	2876,91	11257,60	2797,93	0,0378
MG braços (g)	4722,16	7384,02	4187,15	2631,22	0,2401
MG pernas (g)	9210,49	2755,57	10258,93	2566,11	0,1322
MM total (g)	10015,06	4821,75	38286,74	4148,76	0,1886
MM tronco (g)	19627,79	2457,18	18958,50	1963,47	0,3878
MM braços (g)	4600,03	760,51	4144,42	803,42	0,0266
MM pernas (g)	12842,20	1774,37	13766,42	7787,34	0,7321
MLG total (g)	42359,42	5041,91	40510,91	4475,65	0,2047
MLG tronco (g)	20166,11	2550,32	19431,03	2031,68	0,4051
MLG braços (g)	4926,12	791,11	4471,22	823,99	0,0350
MLG pernas (g)	13624,46	1857,97	12991,57	1991,73	0,4051
Gordura total (%)	34,78	5,24	39,20	4,00	0,0025
Gordura tronco (%)	31,26	5,61	36,28	4,86	0,0019
Gordura braços (%)	40,08	6,38	45,07	6,27	0,0024
Gordura pernas (%)	39,77	6,66	43,92	4,43	0,0318

G1: pré-menopausa; G2: pós-menopausa; FSH: hormônio folículo-estimulante; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura/quadril; MM: massa magra; TMB: taxa metabólica basal; MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura; #Teste Mann-Whitney

O mesmo exame também revelou maior conteúdo (g) de gordura corporal no G2, com destaque à região do tronco (11257,60±2797,93g vs. 9431,83±2876,9g no G1; p=0,03), menor massa magra na região dos braços, principalmente (4144,42±803,42g vs. 4600,03±760,51g no G1; p=0,02), e menor massa livre de gordura também nos braços (4471,22±823,99g vs. 4926,12±791,11g no G1; p=0,03).

As medidas de composição corporal realizadas por meio do DXA mostraram

significativamente maior percentual de gordura total e em todos os sítios estudados no grupo pós-menopausa (G2) quando comparado ao grupo pré-menopausa (tabela 1).

O grupo pré-menopausa (G1) apresentou maior quantidade de massa magra ($p=0,0266$) e massa livre de gordura ($p=0,0350$) nos braços e o grupo pós-menopausa (G2) apresentou significativamente maior massa gorda no tronco ($p=0,0378$).

Os valores de ângulo de fase não diferiram entre os grupos.

A tabela 2 apresenta dados de avaliação metabólica.

Tabela 2 - Perfil metabólico dos indivíduos classificados de acordo com o status menopausal

Variáveis	G1 (n=28)		G2 (n=30)		p [#]
	Média	±DP	Média	±DP	
Glicemia em jejum (mg/dL)	76,45	15,99	84,62	12,28	0,0318
Insulina em jejum (μUI/mL)	8,00	5,35	8,92	7,06	0,6406
HOMA-IR	1,54	1,09	1,86	1,42	0,4140

G1: pré-menopausa; G2: pós-menopausa; #Teste Mann-Whitney

Quanto aos níveis de glicose sérica de jejum avaliado (tabela 2), houve diferença significativa (**p=0,03**) entre G2 ($84,62 \pm 12,28$ mg/dL) e G1 ($76,45 \pm 15,99$ mg/dL). O grupo de mulheres em insuficiência ovariana apresentou maiores valores de HOMA-IR em relação ao grupo pré-menopausa, entretanto, sem significância estatística.

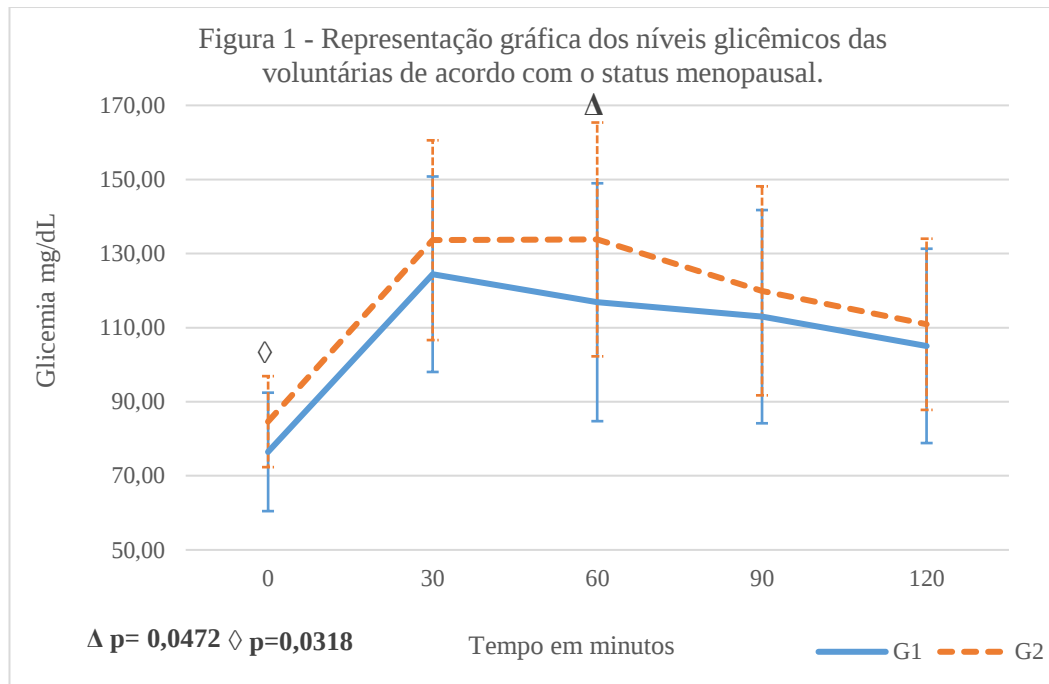
Quanto aos níveis de glicose sérica avaliados durante teste de tolerância oral à glicose (tabela 3), houve diferença significativa durante o tempo inicial, ou seja, de jejum ($p=0,03$) entre G2 ($84,62 \pm 12,28$ mg/dL) e G1 ($76,45 \pm 15,99$ mg/dL) conforme já descrito anteriormente na tabela 2, e após 60 minutos do teste (T60) ($133,81 \pm 31,56$ mg/dL vs. $116,86 \pm 32,11$ mg/dL; $p=0,04$).

Tabela 3 – Níveis glicêmicos (mg/dL) das voluntárias durante o TTOG classificadas de acordo com o status menopausal.

Glicemia	G1 (n=28)		G2 (n=30)		p [#]
	Média	±DP	Média	±DP	
T0	76,45	15,99	84,62	12,28	0,0318
T30	124,41	26,38	133,60	26,96	0,1351
T60	116,86	32,11	133,81	31,56	0,0472
T90	112,96	28,78	119,94	28,22	0,5490
T120	105,07	26,23	110,90	23,11	0,4833
ASCG	13349,79	2715,29	14553,35	2681,89	0,0855
IACG	4836,00	2137,96	4915,00	2198,44	0,8215

TTOG: teste de tolerância oral à glicose; G1: pré-menopausa; G2: pós-menopausa; ASCG: área sob a curva glicêmica; IACG: incremento de área da curva glicêmica; #Teste Mann-Whitney

A curva total, ilustrada na figura 1, mostrou nível superior no grupo pós-menopausa em relação ao grupo pré-menopausa, embora sem diferença estatística nos demais pontos avaliados.



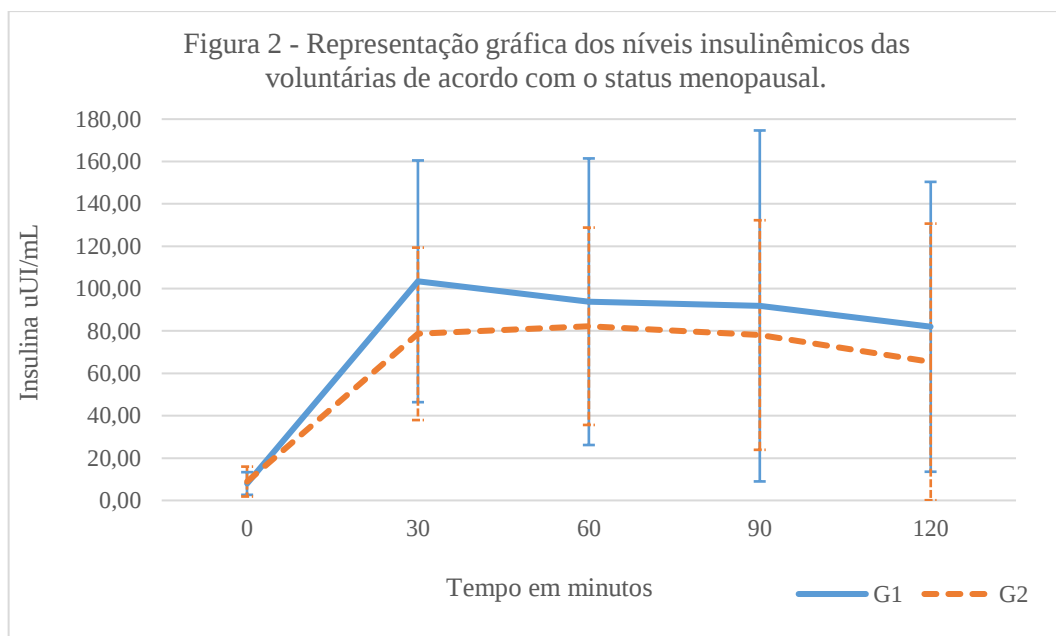
Níveis glicêmicos de G1 (pré menopausa) e G2 (pós menopausa) durante o Teste de Tolerância Oral à Glicose, com significância estatística para os tempos 0 (◇ p= 0,0472) e 60 (Δ p= 0.0318).

Em relação aos níveis insulinêmicos das mulheres na pré e na pós menopausa descritos na tabela 4 e ilustrados na figura 2 não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Tabela 4 – Níveis insulinêmicos ($\mu\text{UI/mL}$) das voluntárias durante o TTOG classificadas de acordo com o status menopausal.

	G1 (n=28)		G2 (n=30)		
Insulina	Média	$\pm\text{DP}$	Média	$\pm\text{DP}$	p [#]
T0	8,00	5,35	8,92	7,06	0,6406
T30	103,45	57,06	78,65	40,71	0,1312
T60	93,81	67,64	82,22	46,58	0,6021
T90	91,82	82,84	78,09	54,19	0,8336
T120	81,97	68,42	65,39	65,29	0,2830
ASCI	10021,98	6739,65	8283,65	4579,69	0,5184
IACI	7225,34	4435,87	5810,35	3251,04	0,0760

TTOG: teste de tolerância oral à glicose; G1: pré-menopausa; G2: pós-menopausa; ASCI: área sob a curva insulinêmica; IACI: incremento de área da curva insulinêmica; #Teste Mann-Whitney



Níveis insulinêmicos de G1 (pré menopausa) e G2 (pós menopausa) durante o Teste de Tolerância Oral à Glicose.

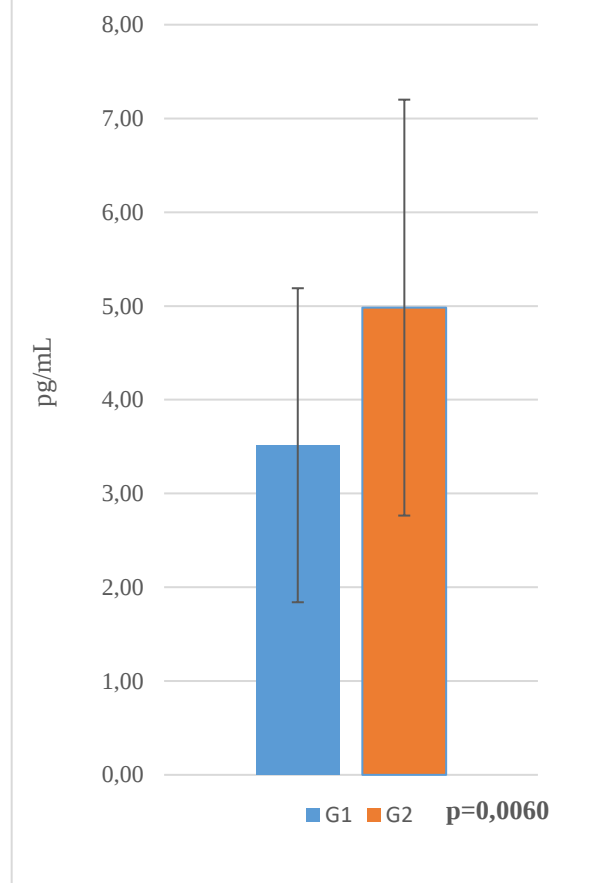
Em relação aos marcadores de inflamação (tabela 5 e figuras 3 e 4), a adiponectina apresentou significância estatística (**p=0,006**), com o grupo das mulheres em insuficiência ovariana (G2) revelando maiores níveis ($4,98 \pm 2,22 \mu\text{g/mL}$) em relação ao grupo das mulheres na pré-menopausa (G1) ($3,52 \pm 1,67 \mu\text{g/mL}$). A leptina não apresentou diferença estatisticamente significativa, entretanto, o G2 revelou níveis maiores ($36,03 \pm 16,30 \mu\text{g/mL}$) em relação ao G1 ($30,12 \pm 15,80 \mu\text{g/mL}$).

Tabela 5 - Perfil inflamatório de mulheres na pré e pós-menopausa

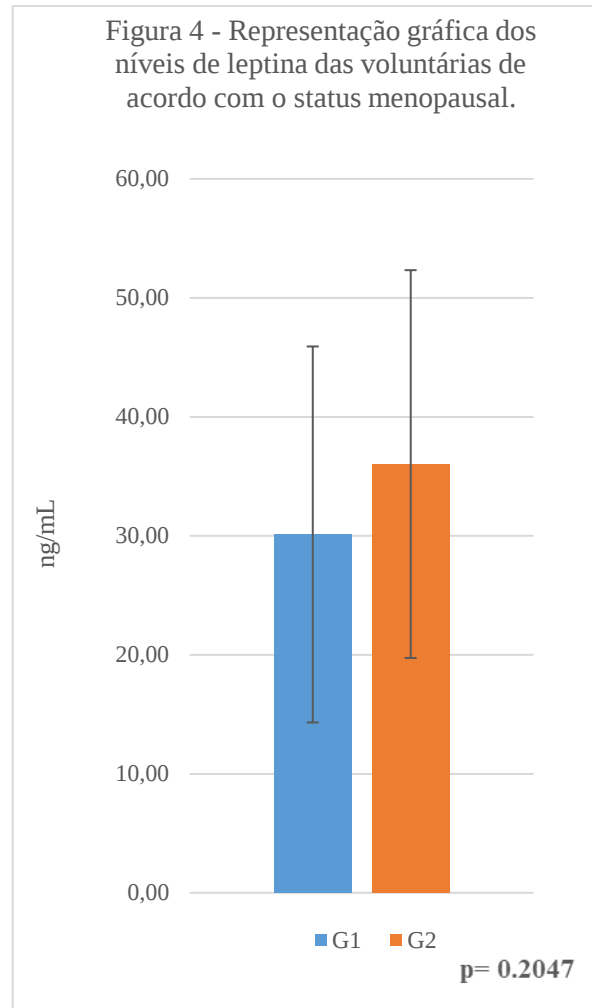
	G1 (n=28)		G2 (n=30)		p [#]
Adipocinas	Média	±DP	Média	±DP	
Adiponectina (pg/mL)	3,52	1,67	4,98	2,22	0,0060
Leptina (µg/mL)	30,12	15,80	36,03	16,30	0,2047
RAL	0,23	0,37	0,19	0,17	0,3465

G1: pré-menopausa; G2: pós-menopausa; RAL: Relação Adiponectina/Leptina #Teste Mann-Whitney

Figura 3 - Representação gráfica dos níveis de adiponectina das voluntárias de acordo com o status menopausal.



Níveis séricos de adiponectina de G1 (pré menopausa) $3,52 \pm 1,67$ pg/mL e G2 (pós menopausa) $4,98 \pm 2,22$ pg/mL . $p=0.0060$



Níveis séricos de leptina de G1 (pré menopausa) 30,12±15,80 $\mu\text{g/mL}$ e G2 (pós menopausa) 36,03±16,30 $\mu\text{g/mL}$. p= 0,2047.

A tabela 6 apresenta variáveis metabólicas e de composição corporal correlacionadas com os valores da RAL em mulheres na pré-menopausa. Em relação ao metabolismo glicêmico e insulinêmico, os valores da RAL apresentaram correlação negativa com os parâmetros avaliados (HOMA-IR, ASCG, ASCI e IACI). Todos os dados de avaliação de composição corporal, tanto antropométricos (circunferência de cintura e de abdômen), quanto bioimpedanciométricos (percentual e peso de gordura corporal total) ou absorciométricos de energia dupla de raios-X (massa gorda total e segmentada dos braços e do tronco, massa magra dos braços, massa livre de gordura dos braços e percentual de gordura dos braços) também apresentaram correlações negativas.

Tabela 6 - Correlação da RAL com variáveis de metabolismo dos carboidratos e de composição corporal em mulheres na pré-menopausa.

G1 (n=28)		
Variáveis		p
HOMA-IR	-0,6026	0,0007
ASCG	-0,6108	0,0006
ASCI	-0,4735	0,0109
IACI	-0,4138	0,0286
CC (cm)	-0,5014	0,0066
CA (cm)	-0,4804	0,0097
<u>Bioimpedância</u>		
%Gord	-0,4754	0,0106
KgGord	-0,5199	0,0046
<u>DXA</u>		
MG total (g)	-0,4401	0,0191
MG tronco (g)	-0,4308	0,0221
MG braços (g)	-0,5966	0,0008
MM braços (g)	-0,3919	0,0392
MLG braços (g)	-0,4050	0,0325
%Gord braços	-0,4204	0,0259

RAL: relação adiponectina/leptina; G1: pré-menopausa; ASCG: área sob a curva glicêmica; ASCI: área sob a curva insulinêmica; IACI: incremento de área sob a curva insulinêmica; CC: circunferência de cintura; CA: circunferência abdominal; MG: massa gorda; MM: massa magra; MLG: massa livre de gordura.
#Coeficiente de Correlação de Spearman.

A tabela 7 apresenta dados de algumas variáveis metabólicas e de composição corporal correlacionadas com os valores da RAL em mulheres com insuficiência ovariana. Encontramos correlação negativa com indicadores de resistência insulínica, HOMA-IR e ASCI, e também com parâmetros de avaliação de composição corporal que podem ser observados abaixo.

Tabela 7 - Correlação da RAL com variáveis de metabolismo dos carboidratos e de composição corporal em mulheres na pós-menopausa.

G2 (n=30)		
Variáveis		P#
HOMA-IR	-0,3878	0,0342
ASCI	-0,4541	0,0117
CC (cm)	-0,3832	0,0366
<u>Bioimpedância</u>		
KgGord	-0,3625	0,0490
MM total (g)	-0,4029	0,0273
<u>DXA</u>		
MG total (g)	-0,4385	0,0154
MG tronco (g)	-0,4447	0,0138
%MG tronco	-0,0382	0,0351

RAL: relação adiponectina/leptina; G2: pós-menopausa; ASCI: área sob a curva insulinêmica; CC: circunferência de cintura; MM: massa magra; MG: massa gorda.#Coeficiente de Correlação de Spearman.

As tabelas 8 e 9 apresentam dados metabólicos correlacionados à ASCG, IACG, ASCI e IACI de G1 e G2, respectivamente.

Em relação aos dados de correlações referentes ao G1, observamos que a ASCG total se apresenta positivamente correlacionado ao IMC, leptina, HOMA-IR, percentual de gordura corporal, peso da gordura corporal, circunferência de cintura, abdômen e quadril, relação cintura/quadril, peso da massa gorda total, dos braços e do tronco, peso da massa magra dos braços, massa livre de gordura dos braços percentual da massa magra do tronco. Ainda em relação à ASCG, também se correlacionou negativamente com o FSH.

Observa-se que o IACG foi negativamente correlacionado com a adiponectina e com o ângulo de fase.

A ASCI e o IACI apresentaram correlação positiva com o HOMA-IR.

Em relação aos dados de correlações referentes ao G2, observamos que a ASCG total se apresenta positivamente correlacionado com o peso da MG dos braços.

A ASCI apresenta-se positivamente correlacionada com a leptina, HOMA-IR e RCQ e percentual de gordura dos braços, mas negativamente com a adiponectina.

O IACI foi positivamente correlacionado com o HOMA-IR e negativamente com o peso da massa livre de gordura das pernas.

TABELA 8 – Correlação de variáveis com área sob a curva glicêmica e insulinêmica em mulheres na pré menopausa (G1).

		ASCG	IACG	ASCI	IACI
IMC (Kg/m ²)	p	0,5627	0,2397	0,1248	0,0038
	p-valor	0,0018	0,2192	0,5269	0,9846
Adiponectina (µg/mL)		-0,3311	-0,4034	-0,3235	-0,2874
		0,0852	0,0333	0,0931	0,1382
Leptina (µg/mL)		0,5309	0,2496	0,3530	0,2649
		0,0037	0,2002	0,0654	0,1731
FSH (mUI/mL)		-0,4423	-0,1954	-0,3191	-0,0170
		0,0184	0,3190	0,0979	0,9317
HOMA-IR		0,5955	0,2682	0,5058	0,7165
		0,0008	0,1676	0,0060	<0,0001
Gordura (%)		0,4315	0,0846	0,1309	0,1358
		0,0218	0,6686	0,5068	0,4908
Gordura (g)		0,4931	0,0854	0,0956	0,1495
		0,0077	0,6656	0,6286	0,4477
CA (cm)		0,5835	0,2361	0,0222	0,1256
		0,0011	0,2265	0,9107	0,5243
CC (cm)		0,5485	0,2663	0,1474	0,0406
		0,0025	0,1708	0,4542	0,8377
CQ (cm)		0,3747	0,0099	-0,1512	-0,2517
		0,0495	0,9603	0,4425	0,1963
RCQ		0,4225	0,2918	0,2224	0,0724
		0,0251	0,1320	0,2554	0,7143
MG total (g)		0,3771	0,0723	-0,0279	0,0115
		0,0479	0,7148	0,8879	0,9537
MG tronco (g)		0,4362	0,1264	0,0635	0,0416
		0,0203	0,5214	0,7482	0,8335
MG braços (g)		0,5315	0,1122	0,1850	0,1544
		0,0236	0,5697	0,3459	0,4329
MM braços (g)		0,5227	-0,0131	0,3383	0,0443
		0,0043	0,9471	0,0783	0,8227
MLG braços (g)		0,5085	-0,0077	0,3443	0,0712
		0,0057	0,9691	0,0728	0,7190
MG tronco (%)		0,3813	0,0840	0,0038	-0,0260
		0,0453	0,6707	0,9846	0,8955

G1: pré-menopausa; ASCG: área sob a curva glicêmica; IACG: incremento de área sob a curva glicêmica; ASCI: área sob a curva insulinêmica; IACI: incremento de área sob a curva insulinêmica; IMC: índice de massa corporal; FSH: hormônio folículo-estimulante; CA: circunferência abdominal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura/quadril; MG: massa gorda; MM: massa magra; MLG: massa livre de gordura; *Coeficiente de correlação Spearman.

TABELA 9 – Correlação de variáveis com área sob a curva glicêmica e insulinêmica em mulheres na pós menopausa (G2).

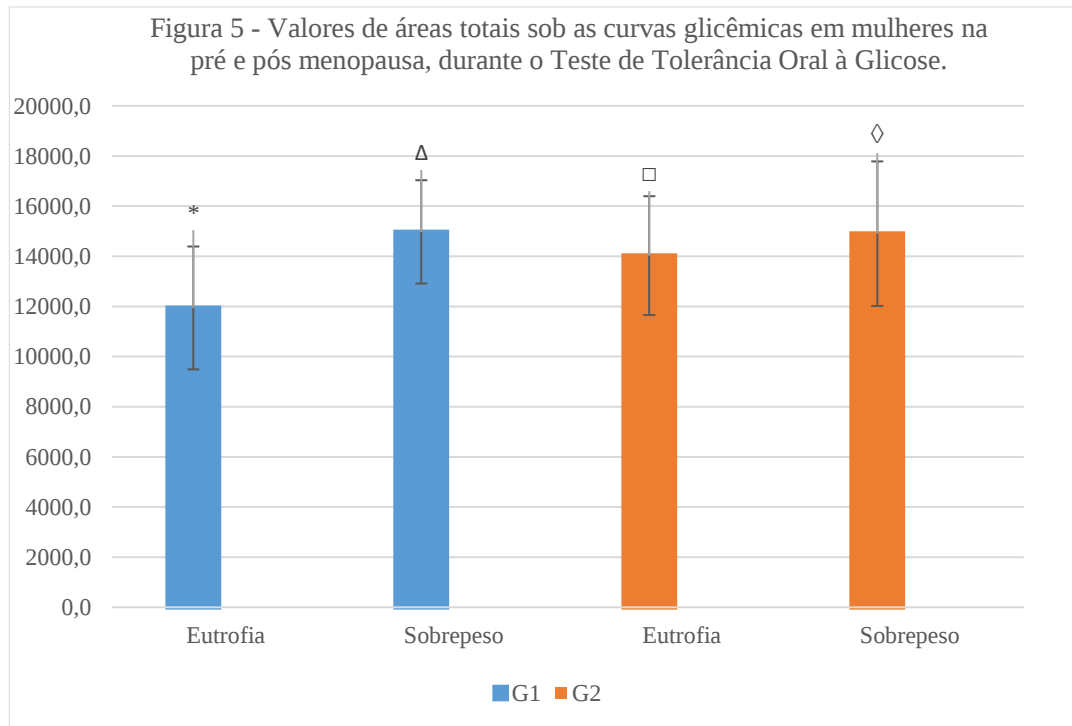
		ASCG	IACG	ASCI	IACI
Adiponectina	p	-0,0523	-0,1302	-0,4061	-0,3485
	p-valor	0,7838	0,4930	0,0260	0,0591
Leptina (µg/mL)		-0,1657	-0,1889	0,3980	0,1844
		0,3814	0,3175	0,0294	0,3292
HOMA-IR		0,1613	0,0585	0,6352	0,3931
		0,3945	0,7588	0,0002	0,0316
RCQ		0,2386	0,2884	0,3639	-0,3242
		0,2042	0,1222	0,0480	0,0805
MG braços (Kg)		0,4425	0,3499	0,2472	-0,1006
		0,0143	0,0580	0,1879	0,5970
MLG pernas (Kg)		-0,0776	0,0291	-0,2263	-0,3735
		0,6834	0,8785	0,2293	0,0420
Gordura braços (%)		0,2899	0,1851	0,3878	0,2252
		0,1202	0,3274	0,0342	0,2316

G2: pós-menopausa; ASCG: área sob a curva glicêmica; IACG: incremento de área sob a curva glicêmica; ASCI: área sob a curva insulinêmica; IACI: incremento de área sob a curva insulinêmica; RCQ: relação cintura/quadril; MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura; *Coeficiente de correlação Spearman.

Demais dados não apresentaram correlação significativa.

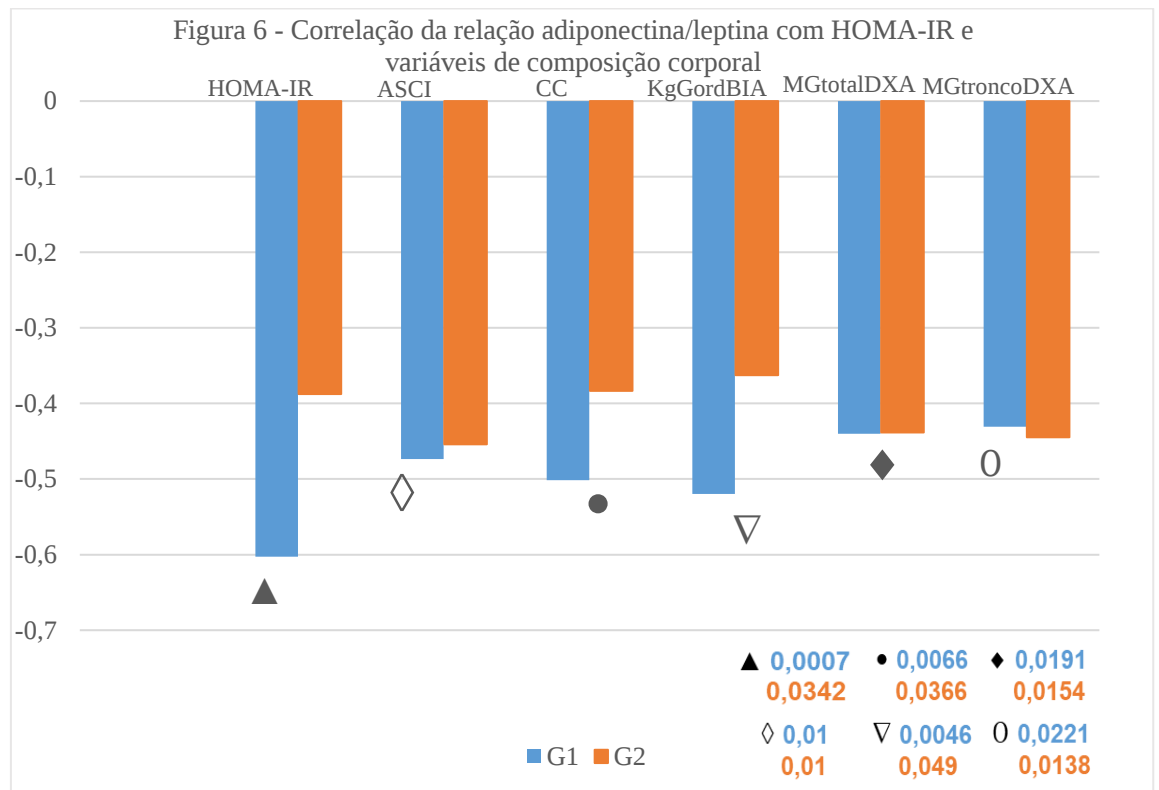
Foram feitas análises de correlação entre os níveis séricos de FSH e parâmetros de composição corporal no G1 (pré-menopausa) e no G2 (insuficiência ovariana), entretanto sem significância estatística.

A figura 5 representa os valores de área sob a curva glicêmica total em mulheres na pré e na pós menopausa, separadas por classificação de IMC em eutrofia e sobrepeso.



Valores de área sob a curva glicêmica total em G1 (pré menopausa) em eutrofia (*11941,1) e sobrepeso (Δ14975,2) e G2 (pós menopausa) em eutrofia (□14027,4) e sobrepeso (◇14904,0).

A figura 6 ilustra os dados de correlações negativas entre a RAL e HOMA-IR e alguns parâmetros de composição corporal das voluntárias na pré e na pós menopausa.



Correlações significativas no G1 (pré menopausa) e no G2 (pós menopausa) da RAL (relação adiponectina/leptina) com HOMA-IR ($p = 0,0007$ e $p = 0,0342$); com área sob a curva insulinêmica (ASCI) ($p = 0,01$ em ambos os grupos); com circunferência da cintura (CC) ($p = 0,0066$ e $p = 0,0366$); com gordura corporal total medida por bioimpedânciometria (KgGordBIA) ($p = 0,0046$ e $p = 0,049$); com massa de gordura corporal total medida por DXA (MGtotalDXA) ($p = 0,0191$ e $p = 0,0154$); com massa de gordura do tronco medida por DXA (MGtroncoDXA) ($p = 0,0221$ e $p = 0,0138$). *Coeficiente de correlação Spearman.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, em relação à composição corporal e características hormonais, demonstramos que o G2 é composto por mulheres com insuficiência ovariana com maior idade, maiores níveis séricos de FSH, menores níveis séricos de estrógeno, maior percentual de gordura corporal quando avaliadas por BIA e maior quantidade de gordura no tronco e braços assim como maior percentual de gordura no tronco, braços e pernas e menor massa magra e massa livre de gordura nos braços quando avaliadas por DXA.

Uma boa maneira de detectar alterações e orientar maiores cuidados com os hábitos alimentares, já que as medidas preventivas são consideradas as melhores formas de preservar a saúde, além das medidas de peso e estatura para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), é a simples medida de circunferência abdominal para avaliação de risco cardiovascular (> 80 cm nas mulheres), que associada a outros fatores também pode indicar a presença de síndrome metabólica, assim como o cálculo da RCQ (Mešalić e Hasković, 2012; Chambergo-Michilot *et al*, 2019). As medidas de circunferência têm a sua relação com a avaliação de risco cardiovascular bastante exploradas (Brasil, 2008). Em nossos resultados, o mesmo grupo das mulheres em insuficiência ovariana (G2), mesmo não havendo diferença significativa, revelou discreto aumento nas medidas de CC, CA e CQ.

Vários estudos mostram as alterações de composição corporal no climatério, enfatizando a redução de massa muscular e o aumento de massa gorda total e no tronco (Ho *et al*, 2010; Greendale *et al*, 2019; Mauvais-Jarvis *et al*, 2013) conforme encontramos em nosso estudo.

Outros estudos avaliaram a composição corporal de mulheres em insuficiência ovariana através do IMC, medidas de circunferência e BIA (Thurston *et al*, 2013; Sowers *et al*, 2007). Em nossos resultados, encontramos diferenças significativas no percentual de gordura medida por BIA onde o G2 apresentava maior percentual em relação ao G1. Medidos por DXA, os parâmetros de massa gorda do tronco, percentual de gordura total, do tronco, dos braços e das pernas foi maior no G2 quando comparado ao G1. Já o G1 apresentou maior massa livre de gordura e massa magra dos braços quando comparado ao G2.

Kontogianni *et al* (2004) afirmam que a maioria das mulheres durante a perimenopausa tende a ganhar peso, com aumento de gordura especialmente na região

abdominal. No presente estudo, também observamos que as pacientes com insuficiência ovariana, mesmo mantendo IMC dentro dos critérios de avaliação para normalidade ou discreto sobrepeso (sem significância estatística) e estando há pouco tempo em insuficiência ovariana ($4,07 \pm 3,42$ anos), possuem maior percentual de gordura corporal do que as pacientes na pré, tanto na avaliação por BIA, quanto na avaliação por DXA demonstrando também que a deposição de gordura acontece na área abdominal predominantemente.

Observamos maiores medidas de circunferência de abdômen, cintura e quadril, além da RCQ no G2 em comparação ao G1. Estes dados mostram que as mulheres com insuficiência ovariana já podem apresentar risco aumentado para doença cardiovascular de acordo com os resultados de circunferência da cintura. Kontogianni *et al* (2004) avaliaram mulheres com insuficiência ovariana com média de idade de $54,47 \pm 5,36$ anos e tempo médio de insuficiência ovariana de 3,3 anos, e encontraram menor quantidade de massa livre de gordura e de massa magra (sem significância estatística), e maior RCQ (sem significância estatística) quando comparadas a mulheres na pré-menopausa.

Karvonen-Gutierrez e Kim (2016) e Atapattu (2015) descrevem estas modificações do padrão de adiposidade em mulheres obesas, e Sowers *et al* (2006) em seu estudo mostram, em mulheres obesas, que tanto o envelhecimento cronológico quanto o ovariano contribuem para mudanças na massa gorda, na massa magra e na circunferência da cintura. Em nosso estudo, demonstramos estas modificações em mulheres eutróficas ou em discreto sobrepeso.

Tanto as modificações hormonais quanto as corporais da insuficiência ovariana já são bastante conhecidas e caracterizadas. O declínio natural nos níveis estrogênicos e o aumento nos níveis de FSH podem associar-se às alterações de composição corporal, como o aumento da adiposidade visceral. O receptor de FSH (FSHR) é expresso pelos adipócitos e sua ativação parece estimular a síntese de gordura e aumentar seu acúmulo, contribuindo para as diversas alterações metabólicas desta fase (Liu *et al*, 2017).

Com o aumento da idade os níveis de FSH sofrem grandes mudanças, assim como os estrógenos e os andrógenos. Suas dosagens, quando aumentadas, são utilizadas para diagnosticar a insuficiência ovariana, por exemplo (Liu *et al*, 2015). Um dos critérios utilizados por nosso estudo para composição do grupo com insuficiência ovariana (G2) foi a dosagem deste hormônio e, como já esperado, apresentaram maiores níveis quando comparado ao grupo pré-menopausa (G1).

Liu *et al* (2015) mencionam um estudo de Cui *et al* (2012) demonstrando a presença de FSHR no tecido adiposo de galinhas. Também afirmam que este hormônio tem sido implicado na biossíntese lipídica.

As mudanças nos níveis circulantes do FSH se correlacionam positivamente às mudanças no conteúdo de massa gorda. O envelhecimento ovariano exerce um papel nas mudanças de composição corporal durante a meia-idade (Lovejoy *et al*, 2008; Stachowiak *et al*, 2015). Nossos dados podem corroborar com estes estudos, que mostram que as mulheres com insuficiência ovariana tiveram um aumento significativo no acúmulo de gordura visceral.

Conforme já bastante descrito, o aumento de peso é um problema presente em todo o mundo que pode contribuir para a exacerbação de doenças crônicas. Nas mulheres, esta mudança da distribuição de gordura corporal e massa magra que ocorre na insuficiência ovariana leva a alterações metabólicas e consequente RI (Lobo *et al*, 2014; Marchand *et al*, 2017, Zidon *et al*, 2020).

Entretanto, a contribuição destas alterações hormonais para a ocorrência das modificações de composição corporal, ainda não são claras e necessitam mais estudos (Malutan *et al*, 2014; Liu *et al*, 2017).

DeFronzo *et al* (1985) afirmam que o tecido muscular esquelético é o maior depósito corporal de glicose. O estrógeno exerce ações clássicas através dos receptores α e β , cujos equilíbrios variam de acordo com o tipo de tecido em que são encontrados e são importantes para a glicorregulação (Hevener *et al*, 2015).

O hipoestrogenismo é outra característica que se faz presente de maneira inerente nas mulheres com insuficiência ovariana. Sabe-se que os receptores α e β de estrógeno podem ser encontrados em vários tecidos, como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. A ação do estrógeno regula o transporte de glicose através do GLUT4 nestes locais, porém, seu papel na fisiologia da célula β -pancreática ainda é desconhecido (Alonso-Magdalena *et al*, 2008; Mauvais-Jarvis *et al*, 2013).

Alonso-Magdalena *et al* (2008), mostram que estes dois receptores estão presentes nas células B pancreáticas, além de regularem o transportador de glicose GLUT4 no músculo esquelético e a sensibilidade à insulina no fígado.

Estes receptores são importantes no processo de manutenção da homeostase glicêmica, assim como o pâncreas endócrino, que é essencial devido à sua síntese e liberação da insulina pelas células β -pancreáticas. Entretanto, alguns estudos buscam entender a ação e adaptação do estrógeno nestas células e para tal, deve-se considerar

também o papel dos receptores α e β de estrógeno (Alonso-Magdalena *et al*, 2008; Mauvais-Jarvis *et al*, 2013).

Em relação ao perfil metabólico, encontramos níveis significativamente maiores em jejum e no T60 do TTOG das mulheres com insuficiência ovariana quando comparadas às mulheres na pré-menopausa, assim como os demais tempos do TTOG – T30, T90, T120 – e ASCG e IACG, porém estes últimos sem significância estatística. Em relação a avaliação da insulina encontramos maiores níveis, apesar de não estatisticamente significantes, de insulina em jejum, e menores níveis no T30, T60, T90 e T120, menor ASCI e IACI das mulheres com insuficiência ovariana quando comparadas às mulheres na pré-menopausa.

Savukoski *et al* (2020), em seu estudo comparando 2632 mulheres eutróficas, em sobrepeso e obesas tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa em diferentes faixas de idade, mostrou que as mulheres com insuficiência ovariana, ou seja, na pós menopausa aos 46 anos de idade tinham maior glicemia de jejum, maiores valores de ASCI, de insulina no T30 e no T60 do TTOG, corroborando com o nosso dado, em que mulheres na pós me com média de idade de $53,3 \pm 4,37$ anos apresentaram maior glicemia de jejum.

Dong *et al* (2021) avaliaram características cardiovasculares de 600 mulheres na pré e na pós menopausa e verificaram um aumento significativo na prevalência de sobrepeso/obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e, conseqüentemente, risco cardiovascular aumentado nas pacientes com insuficiência ovariana.

Marchand *et al* (2017) sugere que a composição corporal com maior quantidade de massa gorda é o principal fator relacionado à resistência insulínica e estrógenos circulantes em mulheres com insuficiência ovariana.

Em nosso grupo, observamos que mulheres com insuficiência ovariana já possuem níveis de glicemia significativamente maiores durante o TTOG em jejum e também aos 60 minutos quando comparadas às mulheres na pré-menopausa, sem diferenças com relação aos níveis de insulina. Além disso, no G2 encontramos correlação positiva entre a RCQ e a ASCI, e as mulheres na pré-menopausa apresentaram correlação positiva entre este mesmo índice e a ASCG, apesar de não ter sido detectada diferença entre os grupos em relação à estas medidas isoladamente.

O índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) é uma forma rápida, de baixa complexidade e econômica para avaliar RI (Vasques *et al*, 2009). Nossos resultados não apresentam significância estatística, mas identificamos maior valor

de HOMA-IR no G2 em relação ao G1, e correlação com a ASCG, ASCI e IACI. Seria esse o provável início das alterações metabólicas nestas participantes? Estes dados estão em concordância com o estudo de Kalimeri *et al* (2018) que descreveram que as mulheres com insuficiência ovariana com maior índice HOMA-IR possuem maior peso corporal além dos níveis de glicose mais elevados.

Além do envolvimento do receptor α de estrógeno na sobrevivência da célula β -pancreática, estudos também têm mostrado que camundongos com nocaute deste receptor são obesos e resistentes à insulina (Alonso-Magdalena *et al*, 2008) e que há grande relação de sua expressão com a função do tecido adiposo branco, tanto em humanos quanto em roedores (Zidon *et al*, 2020).

Em nosso estudo, no grupo pré-menopausa (G1), observamos, também, correlação positiva entre a ASCG e o percentual e o peso de gordura corporal total avaliados por BIA, o peso da massa gorda total avaliado por DXA assim como do tronco e seu percentual, dos braços, circunferência abdominal, da cintura e do quadril. Com todas as alterações hormonais presentes durante o climatério, acompanhadas ou estimuladas pelas alterações de composição corporal, é essencial a prevenção ou atenuação das doenças crônicas já mencionadas.

O hipoestrogenismo de fato pode alterar a distribuição de gordura e o metabolismo dos carboidratos (Lobo *et al*, 2014). Segundo Carr (2003), pode ocorrer modificação na homeostase do gasto energético e aumento no acúmulo de gordura intra-abdominal. A identificação precoce desta modificação metabólica pode facilitar a prevenção de comorbidades associadas e melhorar a qualidade de vida, além de reduzir gastos com tratamentos (Vasques *et al*, 2009).

Chung *et al* (2016), em seu estudo avaliando vários parâmetros metabólicos em um modelo animal de insuficiência ovariana, entre eles, a resistência insulínica, afirma que os hormônios sexuais são correlacionados aos depósitos e função da gordura corporal, e por este motivo, existem grandes diferenças entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Após a insuficiência ovariana, o perfil de adiposidade muda de subcutâneo para visceral. Afirma ainda que a obesidade causa resistência insulínica e inflamação do tecido adiposo, mas que este prejuízo é muito menor em animais fêmeas, ou seja, na presença do estrógeno.

Já é bem conhecido que o tecido adiposo é um órgão bastante dinâmico e ativo, secretando várias substâncias, entre elas, adipocinas (Lim *et al*, 2012; Kontogianni *et al*, 2004).

Em relação ao perfil inflamatório, verificamos maiores níveis de adiponectina no grupo com insuficiência ovariana quando comparadas ao grupo pré-menopausa, corroborando com os achados de Kontogianni *et al* (2004), além de correlação negativa da RAL com HOMA-IR, ASCG, ASCI, incremento da área sob a curva insulinêmica, CC, CA, percentual e quantidade (kg) de gordura corporal medida por BIA, quantidade de massa gorda total, do tronco e braços, massa magra e massa livre de gordura dos braços e percentual de gordura dos braços medido por DXA no G1, e HOMA-IR, ASCI, CC, quantidade (kg) de gordura corporal e de massa muscular medida por BIA, quantidade de massa gorda total e do tronco e percentual de massa gorda do tronco medido por DXA.

O aumento nos níveis de adiponectina no G2 pode ser explicado pelas modificações de composição corporal. O ganho de peso não foi suficiente para causar resistência insulínica no grupo estudado, já que são mulheres eutróficas ou em discreto sobrepeso, apesar de apresentarem diferenças significativas em relação aos dados de massa gorda, conforme já discutido.

A adiponectina também foi correlacionada negativamente ao IACG em G1 e no G2, com a ASCI e apresentou tendência à correlação negativa ao IACI. Este aumento de adiponectina no grupo com insuficiência ovariana pode estar refletindo uma tentativa de manutenção da homeostase do metabolismo de carboidratos já que uma das funções da adiponectina é a sua ação em melhorar a sensibilidade à insulina (Kontogianni *et al*, 2004). É possível que o principal efeito sensibilizante de insulina do estrógeno seja através do ER α , e que a sua sinalização é uma estrutura responsável pelo aumento da adiponectina e consequentemente, seu efeito protetor. (Zidon *et al*, 2020).

Outros estudos também têm encontrando mulheres com insuficiência ovariana com níveis mais elevados de adiponectina em relação às mulheres na pré-menopausa. Além disso, discute-se que a adiponectina tem efeito protetor no endotélio dos vasos, o que pode ser importante e considerado um “contrabalanço” para o hipoposterismo (Kontogianni *et al*, 2004).

Segundo Kwon *et al* (2005), os adipócitos produzem uma variedade de mediadores biologicamente ativos, as adipocinas já mencionadas. Muitos estudos sugerem que uma desregulação na produção destas substâncias pode promover o desenvolvimento de doenças metabólicas e vasculares relacionadas à obesidade.

A adiponectina é uma destas adipocinas. É abundantemente presente no plasma humano e apresenta-se diminuída nos indivíduos obesos, ao contrário da leptina, por exemplo (Kwon *et al*, 2005).

A leptina apresenta papel no controle do apetite, saciedade e gasto energético, de acordo com as reservas de energia no tecido adiposo (Mpalaris *et al*, 2016). Em nosso estudo, observamos que o G2 apresenta maiores níveis de leptina, sem diferença estatística assim como correlação positiva com a ASCG no G1 ($p=0,003$) e com a ASCI no G2 ($p=0,02$).

No presente estudo o aumento dos níveis de leptina não foi considerável no G2. Uma associação que pode ser feita a este dado é o fato de que o grupo ainda se encontrava com relativamente pouco tempo de exposição ao hipoestrogenismo. Além disso, a composição corporal destas mulheres não apresentou grandes mudanças em relação à gordura corporal, já que são eutróficas ou com discreto sobrepeso, isto é, o aumento de gordura não foi suficiente para impactar nos níveis de leptina.

Lim e colaboradores, em seu estudo sobre a predição de adiposidade com biomarcadores circulantes, descreveu que as adipocinas, como a leptina e a adiponectina, são preditores de gordura corporal total ou estratificada. A concentração sérica dos biomarcadores derivados dos adipócitos, assim como seus metabólitos, pode retratar a distribuição de gordura corporal relativa e os riscos metabólicos associados. Existe grande associação entre o aumento de gordura visceral e baixos níveis de adiponectina e elevados níveis de insulina (Lim *et al*, 2012). Em nosso estudo, observamos que o nível de adiponectina no G2 é maior, assim como a glicemia de jejum, mas mantendo os níveis de insulina.

A relação adiponectina/leptina foi proposta como um marcador de disfunção de tecido adiposo e também melhor se correlaciona com resistência insulínica quando comparada à adiponectina ou leptina isoladas. Este indicador diminui juntamente conforme o número de fatores de risco para síndrome metabólica aumenta (Vega e Grundy, 2013).

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que as mulheres na pré menopausa apresentam, de modo geral, menores medidas de circunferência e menor acúmulo de gordura corporal, além de menores níveis de glicemia tanto em jejum quanto nos demais tempos da curva glicêmica quando comparadas às mulheres com insuficiência ovariana, provavelmente em consequência das mudanças hormonais ocorridas neste período mesmo que estas mulheres apresentem relativamente pouco tempo de insuficiência ovariana, ou seja, expostas às estas mudanças hormonais há um curto período de tempo e com, no máximo, 60 anos de idade.

Também observamos nos dois grupos (pré e pós menopausa) correlações negativas de marcadores inflamatórios com parâmetros de composição corporal medidos tanto por BIA quanto por DXA, e com parâmetros do metabolismo dos carboidratos.

Isso é relevante devido ao aumento da expectativa de vida da população, o que significa que as mulheres tendem a passar aproximadamente metade de suas vidas em estado de hipoestrogenismo o que reforça a necessidade de abordagens preventivas, já que os reflexos negativos destas alterações metabólicas são observados nos marcadores inflamatórios.

As mulheres na pós menopausa, mesmo com pouco tempo de insuficiência ovariana e não sendo portadoras de obesidade, já apresentam alterações de composição corporal com aumento de adiposidade, além de alterações no metabolismo dos carboidratos e das adipocinas.

Nossos achados podem ajudar a esclarecer que não é necessário que a insuficiência ovariana esteja instalada há muitos anos para que as alterações metabólicas e físicas possam ser observadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Panazolo DG, Silva LHA, Leão LMCSM, Aguiar LGK. Efeitos da terapia hormonal da menopausa sobre a gordura corporal. *Revista HUPE*. 2014; 13(1):47-53.

- 2 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, n.9). Editora do Ministério da Saúde. 2008: 1-192.

- 3 - Fernandes CE, Freitas FM, Finotti MCF, Kulak Jr J. Guideline sobre climatério. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. 2011: 1-13.

- 4 - Øverlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. *Maturitas*. 2002; 41: 69-77.

- 5 – Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocrine Reviews*. 2013; 34(3):309-338.

- 6 - Stachowiak G, Pertynski T, Pertynska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015; 14(1): 59-64.

- 7 - Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T, Hur JY, Park YK, et al. Correlation between estrogens and sérum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5): 835-840.

- 8 - Lovejoy JC, Champagne CM, Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity*. 2008;32: 949-958.

- 9 - Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. *International Journal of Obesity*. 2000; 24: 226-231.

- 10 - Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Schutz DD, et al. A proposal of the European Association for The Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obesity Facts*. 2017; 10: 384-307.

- 11 - Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause- associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism*. 1995; 44(3): 369-373.

- 12 - Liu XM, Chan HC, Ding GL, Cai J, Song Y, Wang TT, et al. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gai/Ca(2+)/CREB pathway. *Aging Cell*. 2015; 14: 409-420.

- 13 - Yang J, Park Y, Zhang H, Xu X, Laine GA, Dellsperger KC, et al. Feed-forward signaling of TNF- α and NF- κ B via IKK- β pathway contributes to insulin resistance and coronary arteriolar dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296: H1850-H1858.

- 14 - Geloneze B, Lamounier RN, Coelho OR. Hiperglicemia pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 660-670.

- 15 - Mauvais-Jarvis F, editor. Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity. 1ª edição. California (USA): Springer; 2017.

- 16 - Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield S B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(4): 427–436.

- 17 - Campbell SE, Febbraio MA. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282: E1139-E1146.

- 18 – Hoeg LD, Sjoberg KA, Jeppesen J, Jensen TE, Frosig C, Birk JB, et al. Lipid-induced

insulin resistance affects women less than men and is not accompanied by inflammation or impaired proximal insulin signaling. *Diabetes*. 2011; 60(1): 64–73.

19 – Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, Ouyang P, Vaidya D, Bertoni A, et al. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(11): 4127–4135.

20 – Xu B, Allard C, Mauvais-Jarvis F. Estrogen complexes improve the unfolded protein response and prevent ER-stress induced beta cell failure in Akita mice. *Diabetes*. 2015; 64, A35.

21 - Ribas V, Drew BG, Zhou Z, Phun J, Kalajian NY, Soleymani T, et al. Skeletal muscle action of estrogen receptor alpha is critical for the maintenance of mitochondrial function and metabolic homeostasis in females. *Science Translational Medicine*. 2016; 8(334): 334-354.

22 - Casazza K, Page GP, Fernandez JR. The association between the rs2234693 and rs9340799 estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk factors for cardiovascular disease: A review. *Biological Research for Nursing*. 2010; 12(1): 84–97.

23 – Salehzadeh F, Rune A, Osler M, Al-Khalili L. Testosterone or 17{beta}-estradiol exposure reveals sex-specific effects on glucose and lipid metabolism in human myotubes. *The Journal of Endocrinology*. 2011; 210(2): 219–229.

24 – Neto JAF, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa FF, Costa GRC, Nina VJS, et al. Síndrome Metabólica e Menopausa: Estudo Transversal em Ambulatório de Ginecologia. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3): 339-345.

25 - Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9): 4166–4170.

- 26 - Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood Leptin and Adiponectin as Possible Mediators of the Relation Between Fat Mass and BMD in Perimenopausal Women. *Journal of bone and mineral research*. 2004; 19(4): 1-6..
- 27 – Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients*. 2019; 11(2): 1-13.
- 28 –Teros MTL, Ramírez CFA, Aleman-Mateo H. Hyperinsulinemia is associated with the loss of appendicular skeletal muscle mass at 4.6 year follow-up in older men and women. *Clinical Nutrition*. 2015; 34(5): 931-936.
- 29 - Diniz TA, Fortaleza ACS, Buonani C, Rossi FE, Neves LM, Lira FS, et al. Relationship between moderate-to-vigorous physical activity, abdominal fat and immunometabolic markers in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; 194: 178–182.
- 30 - Thurston RC, Chang Y, Mancuso P, Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertil Steril*. 2013; 100(3): 793–800.
- 31 – Tankó LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. *Climacteric*. 2006; 9(3): 169-180.
- 32 – Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism*. 2019; 23(5): 770-784.
- 33 - Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, Speakman JR, Djafarian K, Bitarafan V, et al. Adiponectin: An Indicator for Metabolic Syndrome. *Iran J Public Health*. 2019; 48(6): 1106-1115.

- 34 - Mpalaris V, Anagnostis P, Anastasilakis AD, Goulis DG, Doumas A, Iakovou A. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? *Maturitas*. 2016; 88: 32–36.
- 35 – Rinaldi S, Biessy C, Hernandez ML, Lajous M, Ortiz-Panozo E, Yunes E, et al. Endogenous hormones, inflammation, and body size in premenopausal Mexican women: results from the Mexican Teachers' Cohort (MTC, ESMAestras). *Cancer Causes Control*. 2015; 26: 475–486.
- 36 - De Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Castrillon JLP. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14: 521-526.
- 37 – Gupta V, Mishra S, Mishra S, Kumar S, Gupta V. Association of Leptin: Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women. *Immunology Letters*. 2018; 196: 63–67.
- 38 – Larsen MA, Isaksen VT, Moen OS, Wilsgaard L, Remijn M, Paulssen EJ, et al. Leptin to adiponectin ratio - A surrogate biomarker for early detection of metabolic disturbances in obesity. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018; 28(11): 1114-1121.
- 39 – Christen T, Trompet S, Noordam R, Klinken JB, Dijk KW, Lamb HJ, et al. Sex differences in body fat distribution are related to sex differences in serum leptin and adiponectin. *Peptides*. 2018; 107: 25–31.
- 40 – Adejumo EN, Adejumo OA, Azenabor A, Ekun AO, Enitan SS, Adebola OK, et al. Leptin: Adiponectin ratio discriminated the risk of metabolic syndrome better than adiponectin and leptin in Southwest Nigeria. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019; 13: 1845-1849.
- 41 – Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2017; (7)1: 57-62.

- 42 - Lim U, Turner SD, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, Ernst T, et al. Predicting total, Abdominal, Visceral and Hepatic Adiposity with Circulating Biomarkers in Caucasian and Japanese American Women. *PLoS ONE*. 2012; 7(8): 1-8.
- 43 - Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, Aljohani NJ, Al-Saleh Y, Amer OE, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. *Medicine*. 2017; 96(4): 1-6.
- 44 - Zanatta LCB, Boguszewski CL, Borba VZC, Moreira CA. Association between undercarboxylated osteocalcin, bone mineral density, and metabolic parameters in postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab*. 2018; 62(4): 446-451.
- 45 - Berbigier MC, Pasinato VF, Rubin BA, Moraes RB, Perry ID. Ângulo de fase derivado de bioimpedância elétrica em pacientes sépticos internados em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(1): 25-31.
- 46 - Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia Celular e Molecular*. 7ª edição. Elsevier Editora. *Imunologia Médica*. 2012; cap. 2 p.15.
- 47 - Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Carbohydrates in Human Nutrition: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation 14-18 April 1997. Rome: FAO Food and Nutrition Paper No. 66. 1998.
- 48 - World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 1998.
- 49 – Mešalić L, Hasković E. Analysis of lipid status, body mass index and waist-hip ratio in post-menopausal women. *Journal of Health Sciences*. 2012; 2(2): 122-126.
- 50 – Chambergo-Michilot D, Runzer-Colmenares FM, Zamora A, Santa-Cruz F, Zamora M. Body mass index and coronary revascularization in women with coronary artery disease: insight into obesity paradox. *Rev Colomb Cardiol*. 2019; 27(5): 380-387.

- 51 – Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 1265–1274.
- 52 – Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019; 4(5): 1-14.
- 53 – Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 895–901.
- 54 - Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare*. 2016; 4(42): 1-16.
- 55 – Atapattu TM. Obesity at Menopause: An Expanding Problem. *J Pat Care*. 2015; 1(1): 1-7.
- 56 - Liu P, Ji Y, Yuen T, Rendina-Ruedy E, DeMambro VE, Dhawan S, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature*. 2017; 546: 107–112.
- 57 - Cui H, Zhao G, Liu R, Zheng M, Chen J, Wen J. FSH stimulates lipid biosynthesis in chicken adipose tissue by upregulating the expression of its receptor FSHR. *J. Lipid Res*. 2012; 53(5): 909–917.
- 58 - Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014; 17(5): 540-556.
- 59 – Marchand GB, Carreau A, Weisnagel SJ, Bergeron J, Labrie F, Lemieux S, et al. Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017; 314: E448–E456.

- 60 – Zidon TM, Padilla J, Fritsche KL, Welly RJ, McCabe LT, Stricklin OE, et al. Effects of ER β and ER α on OVX-induced changes in adiposity and insulin resistance. *Journal of Endocrinology*. 2020; 245(1): 165-178.
- 61 - Malutan AM, Dan M, Nicolae C, Carmen M. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine changes related to menopause. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13(3): 162-168.
- 62 – DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of Insulin on Peripheral and Splanchnic Glucose Metabolism In Noninsulin-dependent (Type II) Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest*. 1985; 76: 149-155.
- 63 – Hevener AL, Clegg DJ, Mauvais-Jarvis F. Impaired estrogen receptor action in the pathogenesis of the metabolic síndrome *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 15(418): 306-321.
- 64 - Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquié M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER α . *PLoS ONE*. 2008; 3(4): 1-11.
- 65 – Savukoski SM, Suvanto ETJ, Auvinen JP, Pesonen PRO, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Puukka KS, et al. Onset of the climacteric phase by the mid-forties associated with impaired insulin sensitivity: a birth cohort study. *Menopause*. 2020; 28(1): 70-79.
- 66 – Dong Z, Zhang F, Huang Q, Liu Z, Chen S, Xu T, et al. Cardiovascular characteristics of patients initially diagnosed breast câncer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021; 16(231): 1-7.
- 67 - Vasques ACJ; Rosado LEFPL; Rosado GP; Ribeiro RCL; Franceschini SCC; Geloneze B, et al. Habilidade de indicadores antropométricos e de composição corporal em identificar a resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(1): 1-8.
- 68 - Kalimeri M, Leek F, Wang NX, Koh HR, Roy NC, Cameron-Smith D, et al. Association of Insulin Resistance with Bone Strength and Bone Turnover in Menopausal Chinese-Singaporean Women without Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(889): 1-11.

69 – Carr M. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2404-2411.

70 – Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster NJG, Ellies LG. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism.* 2016; 65(12): 1743-1754.

71 – Kwon K, Jung SH, Choi C, Park S. Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin: in healthy premenopausal women. *International Journal of Cardiology.* 2005; 101(3): 385-390.

72 – Vega GL, Grundy SM. Metabolic Risk Susceptibility in Men Is Partially Related to Adiponectin/Leptin Ratio. *Journal of Obesity.* 2013; 1-9.

8. APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“LEPTINA E INTERLEUCINA 6 - IMPORTÂNCIA NOS METABOLISMOS GLICÍDICO, LIPÍDICO E ÓSSEO - ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES NÃO OBESAS NO CLIMATÉRIO”

Prof^a Dr^a Regina Maria Innocencio Ruscalleda

Prof^a Dra^a Sarah Monte Alegre

Louise Franciscato Trivelato

CAAE: 50810615.7.0000.5404

A senhora está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com a senhora e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Este estudo tem como finalidade avaliar os valores no sangue de glicose, gorduras e outras substâncias que podem estar alteradas em mulheres nas faixas de idade entre 40 e 60 anos. Participando do estudo a senhora está sendo convidada a comparecer ao Hospital das Clínicas uma única vez. Nesse dia a senhora será atendida pela médica responsável por este estudo e irá:

1. Responder questionários com perguntas sobre data de nascimento, onde nasceu, onde mora, se frequentou ou não a escola, caso sim, por quantos anos. Tempo aproximado de 15 minutos.
2. Responder a questionários sobre seu consume alimentar; se pratica caminhadas, se toma sol, doenças que sabe ter; medicamentos que toma. Tempo aproximado de 10 minutos.
3. Responder a um questionário chamado Beck II, para saber se apresenta tendência à depressão. Sei que serei encaminhado ao profissional especialista para confirmação e tratamento, se necessário.

4. Ter suas medidas como peso, estatura, cintura, quadril aferidas. Tempo aproximado de 05 minutos.

5. Ter uma amostra de seu sangue coletada para dosagem de algumas substâncias, insulina, interleucina-6, adiponectina, leptina, grelina e vitamina D. O profissional de saúde treinado colherá 15mL de sangue, que corresponde a três colheres de chá e deixará a veia pronta para o teste de tolerância oral à glicose. Serão coletadas amostras de sangue nos tempos -30, 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após ingerir um copo de 300 mL de glicose, um tipo de açúcar. Após o término deste exame forneceremos lanche e suco. A senhora pode aceitar se quiser ou trazer alimentos a seu gosto. Tempo aproximado de 150 minutos.

A senhora não deve participar deste estudo se não enxergar para ler os textos e não escutar para responder às perguntas da entrevista.

A fim de reduzir os desconfortos e riscos possíveis na coleta de sangue, iremos utilizar materiais adequados e técnicos treinados para a realização da coleta. Mesmo assim poderá ocorrer a formação de mancha arroxeadas no local da coleta.

Quanto aos benefícios esperados, a senhora será informada dos resultados das dosagens realizadas.

Serão solicitados alguns exames de sangue a serem colhidos pela rotina do hospital, entre eles hormônio dos ovários, gorduras do sangue, como o colesterol, exames para saber o funcionamento dos rins.

Será solicitado exame chamado densitometria a ser realizado pela rotina do hospital para saber se está com osteoporose.

A senhora tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os resultados de alguns exames deste estudo poderão fazer parte de seu prontuário médico. Se houver exames alterados, a senhora será encaminhada ao ambulatório médico para tratamento, poderá receber orientações nutricionais e de hábitos de vida.

O estudo será preferencialmente realizado em data de consulta médica ou de coleta de exames de rotina no Hospital das Clínicas. Caso não possa ser nestas datas, haverá reembolso de despesas com transporte coletivo.

Contato - Em caso de dúvidas sobre o estudo, a senhora poderá entrar em contato com o pesquisador.

Profª Drª Regina Maria Innocencio Rusalleda

Departamento de Clínica Médica/FCM/UNICAMP

Rua Alexander Fleming, Nº 00040. Cidade Universitária - Barão Geraldo, Campinas/SP.

Telefones comerciais: (019) 3521-7178 (019) 3521-7878 (019) 3521-9222

e-mail: reginain@fcm.unicamp.br

Profª Drª Sarah Monte Alegre

Departamento de Clínica Médica/FCM/UNICAMP

Rua Alexander Fleming, Nº 00040. Cidade Universitária - Barão Geraldo, Campinas/SP.

Telefones comerciais: (019) 3521-7178 (019) 3521-7878 (019) 3521-9202

e-mail: salegre@fcm.unicamp.br

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, a senhora pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. CEP:13083-887 Campinas/SP.

Telefone (19) 3521-8936 / Fax (19) 3521-7187 / e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar.

(Assinatura da participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____