

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE SEDENTARISMO E ESTRESSE EM OBESOS E
DIABÉTICOS: ASPECTOS EPIGENÉTICOS, COGNITIVOS E DE SAÚDE MENTAL**

***RELATIONSHIP BETWEEN SEDENTARISM AND STRESS ANALYSIS IN OBESE AND
DIABETIC PEOPLE: EPIGENETIC, COGNITIVE AND MENTAL HEALTH ASPECTS***

Miguel da Silva Cheibub
Faculdade Brasileira de Cachoeiro – Multivix – Cachoeiro de Itapemirim – Espírito Santo –
Brasil
miguelcheibub90@gmail.com

Roberta Ribeiro Corrente
Faculdade Brasileira de Cachoeiro – Multivix – Cachoeiro de Itapemirim – Espírito Santo –
Brasil
roberta.ghioiti06@outlook.com

Raffael Nazario Laurentino
Faculdade Brasileira de Cachoeiro – Multivix – Cachoeiro de Itapemirim – Espírito Santo –
Brasil
nazarioraffael@gmail.com

Roberta Nogueira Fabres
Faculdade Brasileira de Cachoeiro – Multivix – Cachoeiro de Itapemirim – Espírito Santo –
Brasil
robertanfabres@gmail.com

Natália Ribeiro Bernardes
Faculdade Brasileira de Cachoeiro – Multivix – Cachoeiro de Itapemirim – Espírito Santo –
Brasil
natalia.bernardes@multivix.edu.br

RESUMO

Objetivo: avaliar se a atividade física apresenta relação com modificações epigenéticas relacionadas ao estresse crônico em indivíduos obesos e diabéticos, e seus efeitos sobre a saúde mental e cognitiva desses pacientes. **Resultados:** A preocupação global com a obesidade, que é considerada uma doença crônica progressiva associada a uma alta taxa de mortalidade, com cerca de 2,6 milhões de mortes anuais em todo o mundo. A prevalência de sobrepeso em adultos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é de aproximadamente 40% da população global, com 13% classificados como obesos, e essas taxas estão em crescimento em vários países. **Conclusões:** Os resultados

esperados após a análise são que a hipótese alternativa seja comprovada como verdadeira e que a hipótese nula seja rejeitada. Isso significa que o estudo busca confirmar que as alterações nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado estão associadas a diabetes e obesidade, afetando a saúde mental e o desempenho de aprendizado e memória, especialmente em indivíduos que praticam exercícios físicos regularmente.

Palavras-Chave: Diabetes. Estresse. Obesidade. Saúde Mental. Sedentarismo.

ABSTRACT

Objective: evaluate whether physical activity is related to epigenetic changes related to chronic stress in obese and diabetic individuals, and its effects on the mental and cognitive health of these patients. **Results:** Global concern about obesity, which is considered a progressive chronic disease associated with a high mortality rate, with approximately 2.6 million deaths annually worldwide. The prevalence of overweight in adults, according to the World Health Organization (WHO), is approximately 40% of the global population, with 13% classified as obese, and these rates are increasing in several countries. **Conclusions:** The expected results after the analysis are that the alternative hypothesis is proven to be true and that the null hypothesis is rejected. This means that the study seeks to confirm that changes in gene methylation levels related to prolonged stress are associated with diabetes and obesity, affecting mental health and learning and memory performance, especially in individuals who exercise regularly.

Keywords: Diabetes. Stress. Obesity. Mental health. Sedentary lifestyle.

1 Introdução

Diabetes e obesidade são transtornos de alta prevalência e preocupação em saúde pública. Ambos os transtornos estão envolvidos com estresse crônico e possuem etiologia multifatorial complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais, principalmente de estilo de vida. A prática de exercícios físicos está bem estabelecida como coadjuvante no tratamento da obesidade, diabetes e estresse crônico, melhorando a saúde mental e sintomas cognitivos nestes pacientes.

Alterações epigenéticas no gene NR3C1 estão envolvidas com a desregulação da resposta ao estresse pelo eixo HPA e tem sido relacionada com doenças. Entretanto, dados sobre alterações epigenéticas no gene NR3C1 na resposta ao estresse em indivíduos com obesidade e diabetes são escassos na literatura, assim como os efeitos epigenéticos da atividade física sobre os pacientes com obesidade e diabetes.

Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar se a atividade física apresenta relação com modificações epigenéticas relacionadas ao estresse crônico em indivíduos obesos e diabéticos, e seus efeitos sobre a saúde mental e cognitiva desses pacientes. Para tanto, serão coletados dados antropométricos e de estilo de vida em 400 adultos da região do Caparaó capixaba, assim como amostras de cortisol sérico e epigenética via pirosequenciamento. Regressão univariada e multivariada de Poisson será utilizada para

análise estatística.

2 Material e Métodos

Com base na metodologia apresentada, o projeto de pesquisa constitui uma extensão de um estudo em andamento conduzido pelo grupo, com aprovação do comitê de ética (CEP CCS\UFES #3.420.734\2019, CAAE: 08454919.5.0000.8151) e financiamento aprovado (edital FAPES\CNPq 11\2019, processo 2020-G8940).

Para dar continuidade a esta investigação, uma nova submissão ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Faculdade Multivix será realizada.

Colaborando com as prefeituras da região do Caparaó capixaba, dados prévios já foram coletados, incluindo questionários abordando estilo de vida, condições de saúde, ansiedade, estresse, depressão (avaliada pelo Inventário de Depressão de Beck - BDI-II) e medidas antropométricas. Além disso, amostras de sangue foram coletadas, e o DNA foi extraído para análise da metilação dos genes NR3C1 por pirosequenciamento, utilizando a técnica do "Salting Out" e conversão do DNA por bisulfito de sódio (Kit Zymo Research, kit 5002).

Este estudo de abordagem transversal estabelece critérios de inclusão, que consistem em indivíduos com idade entre 20 e 59 anos, sendo o único residente do domicílio participante da pesquisa, e com capacidade cognitiva para responder aos questionários. Critérios de exclusão incluem não atender aos critérios de inclusão mencionados.

A seleção dos participantes foi realizada com base no cadastro das famílias assistidas pela Rede de Atenção Básica do SUS, com recrutamento realizado aleatoriamente por agentes comunitários de saúde de cada Unidade Básica de Saúde (UBS), sendo o convite aleatório. A participação dos voluntários exigiu a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo a Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Para atingir os objetivos do projeto, as seguintes metas foram delineadas:

- Realizar uma revisão da literatura.
- Submeter o projeto ao comitê de ética em pesquisa da Faculdade Multivix.
- Desenvolver primers para as regiões a serem estudadas do gene NR3C1.
- Amplificar essas regiões por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).
- Realizar o pirosequenciamento.
- Analisar os níveis séricos de cortisol usando a técnica de quimioluminescência.
- Efetuar a análise estatística dos dados coletados por meio de questionários, avaliação antropométrica, níveis de cortisol sérico e metilação do gene NR3C1. Divulgar os resultados da pesquisa em congressos e revistas indexadas.

Para alcançar uma amostra representativa, é necessário envolver mais de 385 indivíduos, de acordo com cálculos amostrais. A coleta de dados incluiu questionários sobre saúde, ansiedade e estresse autorreferidos, estilo de vida, avaliação antropométrica, coleta de sangue para análises bioquímicas e moleculares, bem como a aplicação do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) para identificar sintomas depressivos. Os participantes foram instruídos a fazer jejum de pelo menos 12 horas antes da coleta de sangue, que foi realizada às 8h da manhã.

A avaliação antropométrica incluiu medidas de estatura, peso, circunferência da cintura e avaliação de gordura corporal. O DNA foi extraído e submetido à conversão para análise de metilação do gene NR3C1, com a utilização de técnicas específicas. Os primers foram desenhados e as amostras passaram por amplificação por PCR, seguida de análise por pirosequenciamento em laboratórios especializados.

As análises estatísticas serão conduzidas para identificar fatores de risco associados à depressão, obesidade, níveis de cortisol sérico e metilação do gene NR3C1. Os softwares STATA e GraphPad Prism serão empregados para as análises estatísticas. Este projeto tem como objetivo principal investigar a relação entre a metilação do gene NR3C1, estresse, depressão e obesidade em uma população da região do Caparaó capixaba, contribuindo para uma compreensão mais ampla dessas interações.

3 Resultados e Discussão

A preocupação global com a obesidade, que é considerada uma doença crônica progressiva associada a uma alta taxa de mortalidade, com cerca de 2,6 milhões de mortes anuais em todo o mundo. A prevalência de sobrepeso em adultos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é de aproximadamente 40% da população global, com 13% classificados como obesos, e essas taxas estão em crescimento em vários países. A obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, o que traz riscos à saúde, incluindo aumento da mortalidade, morbidade e comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer, transtornos mentais e inflamação crônica, impactando significativamente os sistemas de saúde pública.

A etiologia da obesidade envolve uma complexa interação de fatores biológicos, genéticos, comportamentais e ambientais. O texto também destaca a relação entre obesidade e diabetes tipo 2, outra doença crônica multifatorial com milhões de afetados em todo o mundo. O diabetes tipo 2 é caracterizado por resistência à insulina e está associado a complicações como doenças cardiovasculares e renais, retinopatia, neuropatia e transtornos mentais. Os fatores de risco incluem obesidade, sedentarismo, histórico familiar da doença e idade avançada. O texto discute como o estresse prolongado pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade e diabetes, afetando o eixo

Hipotalâmico-Pituitário- Adrenal (HPA), que regula o estresse e o metabolismo. A exposição crônica ao estresse pode levar a modificações no HPA, resultando em alterações metabólicas e epigenéticas.

As modificações epigenéticas, incluindo a metilação do DNA, estão associadas ao estresse prolongado, transtornos mentais, diabetes e obesidade, afetando a expressão de genes relacionados ao metabolismo da glicose e contribuindo para a resistência à insulina e o diabetes tipo 2.

Por fim, o texto destaca a importância da atividade física na redução do estresse, melhoria da saúde mental e prevenção da obesidade e diabetes. A prática regular de exercícios físicos é uma estratégia eficaz para reduzir os sintomas de estresse e melhorar a saúde geral. O estudo proposto busca analisar as alterações nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado em indivíduos com obesidade e diabetes, bem como os efeitos dessas alterações na saúde mental e cognitiva. Além disso, investigará se a prática regular de exercício físico pode afetar esses níveis de metilação e os desfechos relacionados ao estresse. Essas pesquisas podem fornecer insights valiosos sobre as conexões entre estresse, obesidade, diabetes e saúde mental.

4 Conclusão

A hipótese nula assume que indivíduos com diabetes e obesidade não apresentam alterações nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado, não sofrem de estresse crônico e não têm pior saúde mental e desempenho de aprendizado e memória. Além disso, ela considera que indivíduos com diabetes e obesidade que praticam exercícios físicos regularmente não têm diferenças nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado.

Por outro lado, a hipótese alternativa assume que os indivíduos com diabetes e obesidade apresentam alterações nos níveis de metilação do gene envolvido com o estresse prolongado. Além disso, eles têm pior saúde mental e desempenho de aprendizado e memória. A hipótese alternativa também considera que os indivíduos com diabetes e obesidade que praticam exercícios físicos regularmente têm diferenças nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado.

Os resultados esperados após a análise são que a hipótese alternativa seja comprovada como verdadeira e que a hipótese nula seja rejeitada. Isso significa que o estudo busca confirmar que as alterações nos níveis de metilação do gene relacionado ao estresse prolongado estão associadas a diabetes e obesidade, afetando a saúde mental e o desempenho de aprendizado e memória, especialmente em indivíduos que praticam exercícios físicos regularmente.

Referências

1. ANACKER, C., O'DONNELL, K. J., MEANEY, M. J. Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 16(3), 321– 333. 2014.
2. ARGENTIERI, M. A., et al. "Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development." *EBioMedicine*, v.18, p.327–350, 2017.
3. AUGUSTINA, R, Meilianawati, Fenny, Atmarita, Suparmi, Kun A. Susiloretni, Kun A. Susiloretni, Wiji Overweight and Obesity in Adolescents. *Food and Nutrition Bulletin*. Volume: 42 issue: 1_suppl, page(s): S72-S91 June 1, 2021.
4. BORÇOI, A. R. et al. Risk factors for depression in adults: NR3C1 DNA methylation and lifestyle association. *J. Psychiatr. Res.* 16(121), 24–30, 2020.
5. BORÇOI, A.R., MENDES, S.O., MORENO, I.A.A., et al. Food and nutritional insecurity is associated with depressive symptoms mediated by NR3C1 gene promoter 1F methylation. *Stress*. Nov;24(6):814-821. 2021. doi: 10.1080/10253890.2021.1923692. Epub 2021 May 12. PMID: 33977868.
6. CHEN, L.J., STEVINSON, C., KU, P.W., CHANG, Y.K., CHU, D.C. A review of DNA methylation in depression. *J.Clin. Neurosci.* 43, 39– 46. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.022> (2017). 2017.
7. Daskalakis, N. P. & Yehuda, R. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: Systematic review of contributing factors. *Front. Neurosci.* 8, 369. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00369> (2014).
8. FREITAS, F.V. et al., Psychosocial stress and central adiposity: A Brazilian study with a representative sample of the public health system users. *PLoS One*. Jul 31;13(7): e0197699. 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0197699.
9. GOOSSENS, Chloë et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 8, n. 1, p. 89-101, 2017.
10. GUNDERSEN, C. et al. Linking psychosocial stressors and childhood obesity. *Obes Rev* 12: e54-63. 2011 10.1111/j.1467-789X.2010.00813.x
11. GURURAJAN, A., CLARKE, G., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* v. 64, p. 101–133, 2016.
12. MCLAUGHLIN, A., NIKKHESLAT, N., HASTINGS, C., et al. The influence of comorbid depression and overweight status on peripheral inflammation and cortisol levels. *Psychological Medicine*, 1-8, 2021 doi:10.1017/S0033291721000088
13. NESTLER, E. J. et al., Neurobiology of Depression. *Neuron*, v.34, n.1, p.13-25, 2002.
14. CONTI, C.L., ALVARES DA SILVA-CONFORTI, A.M. A Brief Review on Epigenetic Aspects Involved in Depression. *Biol Med (Aligarh)*, v.8, p.311, 2016.
15. OBERLANDER, T.F.; WEINBERG, J.; PAPSDORF, M.; GRUNAU, R.; MISRI, S. DEVLIN,

A.M. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3:97–106, 2008.

16. PALMA-GUDIÉL, H., CORDOVA-PALOMERA, A., LEZA, J. C., FANANAS, L., Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediator so fearly adversity in stress-related disorders causality: a critical review. *Neurosci. Biobehav. Ver*, v. 55, p.520–535, 2015.
17. PINHEIRO, J., FREITAS, F.V., BORÇOI, A. R. et al. Alcohol consumption, depressions, overweight and cortisol levels as determining factors for NR3C1 genemethylation. *Sci Rep* 11, 6768. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86189-z>
18. VERBIEST, I., MICHELS, N., TANGHE, A., & BRAET, C. inflammation in obese children and adolescents: Association with psychosocial stress variables and effects of a lifestyle intervention. *Brain, Behavior, and Immunity*, 98, 40-47. 2021.