

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE NUTRIÇÃO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CRISTIANE CARDOSO DE OLIVEIRA

**A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO INÍCIO DA VIDA E POSSÍVEIS
REPERCUSSÕES NO TECIDO ÓSSEO**

Santo Antônio de Jesus

2013

CRISTIANE CARDOSO DE OLIVEIRA

**A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO INÍCIO DA VIDA E POSSÍVEIS
REPERCUSSÕES NO TECIDO ÓSSEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como pré-requisito para a conclusão do curso de Bacharelado em Nutrição, sob a orientação da Profª Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho e co-orientação do Prof Fúlvio Borges Miguel.

Santo Antônio de Jesus

2013

CRISTIANE CARDOSO DE OLIVEIRA

**A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO INÍCIO DA VIDA E POSSÍVEIS
REPERCUSSÕES NO TECIDO ÓSSEO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como pré-requisito para a conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, sob orientação da Profa. Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho e co-orientação do Prof Fúlvio Borges Miguel.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ms. Vanessa Barbosa Facina

Prof. Dr. Paulo José Lima Juiz

Profa. Dra. Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho

Santo Antônio de Jesus

2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe Raquel, que me fortalece com suas palavras de esperança, ao meu pai José Ferreira, que dedicou toda vida a família, a Nildo pelo apoio e paciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, presença incontestável em minha vida.

Aos meus irmãos Flávio, Luciane, Antônio, José Marques e Reginaldo, que permaneceram ao meu lado e pela confiança depositada em mim.

As minhas amigas em especial Nalva, Vanesa e Ane, companheiras de risos e choros. Juntas passamos momentos inesquecíveis, onde confiança, lealdade e amizade estiveram sempre presentes. Vocês estiveram ao meu lado me apoiando nos momentos mais difíceis do curso com palavras e gestos de amor e carinho, jamais esquecerei vocês. Obrigada, por tudo.

Aos meus queridos professores Sônia e Fúlvio, que dedicaram momentos preciosos para meu aprendizado, presenças constantes em vida acadêmica. Obrigada pela dedicação e pelo exemplo de profissionais.

RESUMO

O crescimento e desenvolvimento humano são processos que ocorrem de forma dinâmica e contínua, sendo influenciado por fatores genético, ambiental e nutricional devem atuar em conjunto de maneira a favorecer o adequado crescimento e desenvolvimento do indivíduo. No entanto, modificações do hábito alimentar da população denominada transição nutricional a qual é caracterizada pelo aumento da ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares refinados, com conseqüente redução de alimentos fonte de nutrientes e fibras, promovem um aporte nutricional inadequado e contribuem para a elevação dos índices de sobrepeso e obesidade. Entre as crianças e adolescentes a incidência de sobrepeso e obesidade tem crescido de maneira preocupante e diferentes fatores entre eles o genético e a desnutrição energético-proteico, poderão contribuir para a elevação dessas morbidades e gerar conseqüências indesejáveis, pois crianças obesas estarão mais propensas quando adultas a desenvolver doenças como as ósseas, em idade precoce. Tal complicação pode ser favorecida pela elevação dos níveis sistêmicos de mediadores pró-inflamatórios sintetizados no tecido adiposo que poderá comprometer o desenvolvimento e formação óssea ao estimular a ação de fatores anti-osteogênicos. O objetivo desta revisão foi verificar a influência que a obesidade na infância e adolescência irá promover na ativação do sistema imune que poderão favorecer o surgimento de doenças ósseas precocemente no indivíduo. Foram considerados artigos originais publicados no período de 2000 a 2013, onde foram utilizados como descritores os termos: “*child nutrition disorders*,” “*obesity*”, “*inflammation*”, e “*bone*”. Foram selecionados 55 artigos em inglês e português de livre acesso e disponíveis na íntegra dentro da temática, priorizando artigos publicados para a faixa etária entre doze meses e 19 anos para ambos os sexos. Destes foram selecionados 11 artigos com a finalidade de elaborar um roteiro de análise dos textos. A obesidade pode desencadear modificações metabólicas e hormonais, favorecidas pelo aumento de substâncias pró-inflamatórias, podendo interferir de maneira significativa na formação e no desenvolvimento do tecido ósseo, no entanto mudanças nos hábitos de vida, em especial no que diz respeito à alimentação saudável pode reduzir o índice de sobrepeso e obesidade, contribuindo para minimizar as complicações ósseas desencadeadas pelo ganho excessivo de peso.

Sumário

INTRODUÇÃO	8
MÉTODO	11
EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE	14
DESNUTRIÇÃO POSSÍVEL CAUSA DA OBESIDADE	16
A OBESIDADE PODE FAVORECER O ESTADO INFLAMATÓRIO	18
A OBESIDADE PODE AFETAR O DESENVOLVIMENTO ÓSSEO?	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	24

INTRODUÇÃO

O crescimento e desenvolvimento do ser humano é um processo dinâmico e contínuo que ocorre desde a concepção até o final da vida, por serem fenômenos de formação e regeneração dos tecidos e órgãos (LIMA, MOTTA e SILVA, 2007). Sabe-se que ao nascer o indivíduo apresenta um potencial genético de crescimento, o qual poderá ou não ser alcançado, o que dependerá das condições de vida a que este esteja inserido (MINISTERIO DA SAÚDE, 2012). Fatores como o genético, o ambiental, e o nutricional devem atuar em conjunto para favorecer o adequado crescimento e desenvolvimento do indivíduo (LIMA, MOTTA e SILVA, 2007).

Alterações significativas no hábito alimentar da população mundial tem contribuído para alterar a dinâmica do desenvolvimento e crescimento infanto-juvenil. Em países como os Estados Unidos da América, em que a ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares refinados é elevada, a prevalência da obesidade excede o percentual de 30% na maioria das faixas etárias incluindo crianças e adolescentes (POPKIN e GORDON-LARSEN, 2004). Este hábito alimentar é conhecido como “dieta ocidental”, e está em geral associado a um estilo de vida caracterizado por baixos níveis de atividade física e elevada ingestão de

alimentos pobres em fibras, com baixo valor nutricional e alto valor calórico. Tais mudanças alimentares acarretam déficit nutricional e aumento no índice de morbimortalidades causadas por doenças crônicas apresentadas pela população (POPKIN e GORDON-LARSEN, 2004; POPKIN, ADAIR e NG, 2012).

A transição alimentar e nutricional caracterizada por mudanças nos hábitos alimentares reproduz um novo estilo de vida, com aumento no consumo de alimentos industrializados (BATISTA FILHO e BATISTA, 2010). Um ponto relevante nesta conjuntura é o aumento significativo na prevalência de obesidade nos diversos subgrupos populacionais em diferentes países, fazendo com que esta morbidade seja considerada como um dos problemas de saúde mais graves do início do século 21 (KAC e MELÉNDEZ; 2003; WHO, 2012), influenciando no perfil das morbi-mortalidade da população contemporânea (KAC e MELÉNDEZ; 2003).

Neste cenário, é consenso que a obesidade infantil também vem aumentando, alcançando em 2010 a taxa de 42 milhões de crianças obesas no mundo, com idade inferior a cinco anos. Esse número é preocupante, uma vez que muitas destas crianças tendem a permanecer obesas quando adultas e conseqüentemente mais propensas a desenvolverem doenças crônicas não transmissíveis como diabetes, dislipidemias, hipertensão, doenças cardiovasculares, ósseas (VISSER, *et al.*, 2001; OMS, 2012).

Além do fator nutricional, outros fatores como, fator biológico, idade e influência genética materna que ocorreria através da presença de diabetes gestacional ou ganho excessivo de peso durante a gestação também estão associados ao desenvolvimento da obesidade (OLIVEIRA *et al.*, 2003; LIMA, MOTTA e SILVA, 2007).

Segundo Oliveira et al. (2003), a obesidade materna permite que fatores ambientais atuem criando um “ambiente interno” favorável à produção do ganho excessivo de peso no concepto (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Com isso, durante o período fetal, crianças cujas mães apresentam algumas das condições supracitadas terão maior probabilidade de apresentar

distúrbios metabólicos e macrossomia, o que pode promover o desenvolvimento da obesidade durante a infância e adolescência (BRASIL - **DSBD**, 2009). A obesidade, além de contribuir para aumentar o risco de crianças e adolescentes desenvolverem doenças crônicas não transmissíveis, poderá também favorecer o desenvolvimento de problemas relacionados com a formação óssea (WHO, 2012; HALADE *et al.*, 2011).

A elevação dos níveis sistêmicos de algumas substâncias sintetizadas no tecido adiposo poderá comprometer o desenvolvimento e formação óssea ao estimular a ação de fatores anti-osteogênicos (NÚÑEZ *et al.*, 2007). Entre estas substâncias há, por exemplo, a leptina, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), (NÚÑEZ *et al.*, 2007).

Dessa maneira, o desenvolvimento da osteoporose entre crianças e adolescentes obesas, seria desencadeado por meio da ação de citocinas inflamatórias (GOULDING *et al.*, 2000). Estas moléculas, podem ser sintetizadas em excesso pelo tecido adiposo por diferentes mecanismos. Uma das vias de ação seria através da indução sobre a ação dos macrófagos, células que secretam grande quantidade de moléculas inflamatórias, como TNF- α , que pode estimular os adipócitos a secretar citocinas e adipocinas inflamatórias (como IL-1 β e IL-6), cujos efeitos são prejudiciais ao esqueleto. Outra via seria a possível associação existente entre a obesidade e formação osteoclástica, promovendo a perda e reabsorção óssea exacerbada durante a infância e adolescência (HALADE *et al.*, 2011).

O objetivo desta revisão foi verificar a influência que a obesidade na infância e adolescência irá promover no desenvolvimento de fatores pró-inflamatórias, que poderão favorecer o surgimento de doença óssea no indivíduo precocemente, tendo como base de análise a revisão sistemática de artigos originais publicados no período de 2000 a 2013.

MÉTODO

Foi realizado um levantamento bibliográfico, no período de janeiro a julho de 2013, de artigos científicos, por meio das bases de dados eletrônicas SCIELO-BRASIL, SCIEDIRECT, PUBMED, LILACS, utilizando como descritores “*child nutrition disorders*”, “*obesity*”, “*inflammation*” e “*bone*”, contabilizando um somatório de 55 artigos. Para a padronização de resultados, foram selecionados apenas artigos em inglês e português de livre acesso e disponíveis na íntegra dentro da temática, sendo priorizados estudos realizados com crianças e adolescentes com idade entre 1 (um) e 19 (dezenove) anos de ambos os sexos.

Dos artigos selecionados foram utilizados 10 com associação entre os temas indicados pelos descritores mencionados, sendo a obesidade o tema com maior predominância nestes artigos. Assim, foi elaborado um roteiro de análise para categorizar os artigos, contendo as seguintes informações: autoria, país, ano de publicação, tamanho da amostra e principais resultados encontrados (tabela 1).

Nestes estudos foi possível verificar que diferentes fatores estão envolvidos no desenvolvimento da obesidade entre crianças e adolescentes. Esta pode desencadear modificações metabólicas que contribuirão para a redução da densidade mineral óssea favorecendo o desenvolvimento da osteoporose em idade precoce.

Tabela.1. Síntese dos principais artigos que nortearam a associação entre obesidade, inflamação e tecido ósseo.

AUTORIA/ ANO/ LOCAL	TÍTULO	AMOSTRA	RESULTADOS PRINCIPAIS
BARKER DJP, et al., 2002; Finlândia	Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis	13 517 crianças entre três e 11 anos	Nossos resultados sugerem que uma parte substancial do risco de doença coronariana, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial é estabelecida durante o desenvolvimento.
BONEY CM et al., 2005, EUA	Metabolic syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus	Foram avaliadas crianças aos seis anos, sete, nove e 11 anos filhos de mães com ou sem diabetes mellitus gestacional.	Filhos de mães diabéticas e obesa estavam em risco significativo de desenvolver Síndrome metabólica na infância.
DIMITRI P, WALES JK, BISHOP N. 2010, EUA	Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history.	103 crianças (52 obesos) Apesar das crianças obesas possuírem maior massa magra para a altura ($p < 0,0001$), o conteúdo mineral ósseo total do corpo (BMC) para a massa magra foi reduzida ($p =$ 0,002).	Os dados sugerem que a massa gorda inibe substancialmente o aumento da massa óssea em crianças com fratura anterior.
GOMES S <i>et</i> <i>al.</i> , 2010, Portugal	Obesidade em idade pré-escolar – cedo demais para pesar demais!	313 crianças, das quais 212 completaram o questionário, 275 foram avaliadas do ponto de vista antropométrico e 174 reuniram ambas as condições. A idade mediana foi de 4,83 anos (mínimo 2,2 e máximo 6,8)	Constituíram fator de risco para a ocorrência de excesso de peso o gênero feminino (<i>odds ratio</i> 1,8) e a prematividade (<i>odds ratio</i> 4,8). A prevalência de excesso de peso e obesidade encontrada neste estudo é superior à relatada para a maioria dos países
GOULDING A <i>et al.</i> , 2000, Nova Zelândia	Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight	200 crianças com idade entre três e nove anos	CMO e área óssea em relação ao peso corporal foram menores que os valores previstos em crianças com sobrepeso e obesidade (2,5-10,1% menos, $P < 0,05$) do que nas crianças estróficas.
OLIVEIRA AMA <i>et al.</i> , 2003, Brasil	Sobrepeso e Obesidade Infantil: Influência de Fatores Biológicos e Ambientais em Feira de Santana, BA.	699 crianças, de cinco a nove anos, da rede de ensino público e privado da zona urbana de Feira de Santana, BA.	A prevalência total de sobrepeso foi de 9,3% e de obesidade de 4,4%. O excesso de peso foi reconhecido pelos responsáveis em 11,7% das crianças. Destas, apenas 11,0% foram encaminhadas para tratamento, oferecido por equipe especializada em 22,2% delas. Constatando influência de fatores biológicos e ambientais no desenvolvimento de sobrepeso e obesidade infantil, confirmando o caráter multifatorial.

SILVA CC <i>et al.</i> , 2004, Brasil	Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea.	47 adolescentes saudáveis na faixa etária de 10 a 19 anos foram avaliados quanto a ingestão de cálcio, peso, estatura, índice de massa corporal, estágio puberal, densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo na coluna e no fêmur proximal.	Os resultados apontam um aumento importante na mineralização óssea durante a adolescência. A evidência de aumento na mineralização dos adolescentes foi percebida em níveis maturacionais superiores a G3. Os anos críticos para a aquisição da massa óssea neste estudo evidenciaram-se a partir dos 14-15 anos de idade.
SKINNER AC <i>et al.</i> , 2010, EUA	Multiple Markers of Inflammation and Weight Status: Cross-sectional Analyses Throughout Childhood	16 335 crianças com idade entre um e 17 anos	O risco do aumento no nível de PCR > 1,0 mg / L era evidente entre as crianças muito obesas com idades entre 3 a 5 anos (hazard ratio [HR]: 2,29, P <0,01) e 15 a 17 anos (HR: 4,73; P < 0,01). O aumento do risco de contagem de neutrófilos anormal entre as crianças obesas começou com idade entre 6 a 8 anos (HR: 2,00, P = 0,049).
TERRES NG <i>et al.</i> , 2006, Brasil	Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes.	Estudo transversal de base populacional, realizado com 960 adolescentes entre 15 e 18 anos	Verificou-se associação de sobrepeso e obesidade com o relato de obesidade dos pais (p=0,03) e maturação sexual do adolescente (p=0,01). Os hábitos de fazer dieta e omitir refeições foram associados à obesidade, com riscos de 3,98 (IC 95%: 1,83-8,67) e 2,54 (IC 95%: 1,22-5,29), respectivamente.

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

A globalização e a grande velocidade com que as informações são transmitidas unificam modos de vida, com mudanças semelhantes em todo o mundo, entre as quais têm prevalecido um padrão alimentar inadequado associado à inatividade física. O Brasil, assim como outros países em desenvolvimento, passa por período de transições, caracterizado por mudanças no perfil dos problemas relacionados à saúde pública, com predominância das doenças crônico-degenerativas (BATISTA e RISSIN, 2003). Estas transições são acompanhadas por modificações demográficas e nutricionais, com a desnutrição sendo reduzida a índices cada vez menores e a obesidade atingindo proporções epidêmicas (POPKIN e GORDON-LARSEN, 2004).

A epidemiologia da obesidade foi favorecida pelas mudanças na estrutura econômica do país, que passou de uma economia baseada apenas em atividades primárias, para um modelo econômico dominado pela indústria de transformação (BATISTA FILHO e BATISTA, 2010). Modelo este, que influenciou na geração de renda, nos estilos de vida e especificamente, nas demandas nutricionais da sociedade brasileira (PINHEIRO *et al.*, 2004). Tais demandas passaram a ser caracterizadas principalmente pela redução da ingestão de alimentos considerados tradicionais e essenciais da dieta brasileira como carne, verdura, e feijão, e consequente aumento no consumo de produtos de *fast foods*, e de alimentos ricos em açúcares e gorduras, reduzindo de forma significativa à ingestão de vitaminas, minerais e fibras (POPKIN e GORDON-LARSEN, 2004; BATISTA FILHO e BATISTA, 2010).

Essas modificações no hábito de vida tem promovido de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o aumento descontrolado do sobrepeso e da obesidade na população mundial. Segundo a WHO no ano de 2008, cerca de 1,4 bilhão de adultos estavam acima do peso, destes mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres eram obesos. O número de crianças afetadas pelo sobrepeso e obesidade também é considerável. Em todo o mundo no período 1990-2010, houve um aumento relativo de 21% na primeira década e de 31% na segunda para os índices de sobrepeso e obesidade infanto-juvenil, com previsão de crescimento de 36% até 2020.

Entre os brasileiros o número de pessoas com excesso de peso é bastante elevado. Segundo o índice da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico promovido pelo Ministério da Saúde em 2009 (BRASIL-VIGITEL, 2010), desde o ano de 1999, houve um aumento de 46,6% para o sobrepeso e 13,9% para a obesidade. Alcançando em 2011 o percentual de 48,65% de sobrepeso e 15,8% de obesos na população adulta (VIGITEL, 2011).

Entre as crianças avaliadas pela Pesquisa de Orçamento Familiar realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL-IBGE, 2008-2009) foi identificado um aumento considerável do número de casos de sobrepeso e obesidade, atingindo o percentual total de 35,5% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade. Deste total, 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas estavam com obesidade. Essa elevação expressiva do sobrepeso e da obesidade parece ter estreita relação com o surgimento de novos produtos, como preparações prontas, da indústria alimentícia. O que corroborou com o aumento da ingestão de alimentos calóricos e, em decorrência, favoreceu o acúmulo de gordura corporal na população infanto-juvenil (BRASIL-VIGITEL, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2003).

As comodidades que o mundo moderno oferece como a possibilidade do uso de TV com controle remoto, telefones portáteis, computadores, *video game* entre outros, acessíveis à maioria das classes sociais, também forneceram subsídios e de certa forma conduziram a população a um estilo de vida sedentário (GOMES *et al.*, 2010). Além disso, existe ainda uma preferência na sociedade, principalmente na primeira infância e adolescência pelo consumo de alimentos com alto teor calórico, omissão das principais refeições e baixo consumo de verduras, frutas e legumes (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Fatores que contribuem de maneira significativa com a elevação dos índices de obesidade na população atual.

DESNUTRIÇÃO POSSÍVEL CAUSA DA OBESIDADE

Todo indivíduo nasce com um potencial genético, que para atingi-lo dependerá das condições de vida a qual esteja inserido, com uma significativa participação do estado nutricional materno. Sendo assim, fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento pré e pós-natal da criança podem sofrer influências de exposições ambientais, sobretudo as

nutricionais. Estas, ao ocorrer durante o período intrauterino e ou nos primeiros anos de vida da criança, poderão promover efeitos importantes sobre as condições de saúde do indivíduo quando adulto (BARKER, 2002; CUPPARI, 2009), a exemplo da resistência a insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólica, obesidade, entre outras (BONEY *et al.*, 2005). Morbidades cada vez mais prevalentes entre a população mundial.

A globalização contém aspectos importantes que subsidiam a transição nutricional, e os problemas nutricionais que favoreceram o desenvolvimento de distúrbios como o da obesidade. Partindo deste princípio, a ocorrência de ingestão calórica e/ou de nutrientes inadequada sob o aspecto quantitativo e/ou qualitativo da dieta caracteriza o estado de desnutrição. Podendo a desnutrição se apresentar na forma de subnutrição, como também na de supernutrição podendo desencadear a desnutrição (SAWAYA *et al.*, 2006).

Embora, historicamente, os termos desnutrição e subnutrição sejam utilizados com sinônimos, atualmente, vários estudos têm evidenciado que a obesidade pode ocorrer em função de um quadro de subnutrição durante um período precoce da vida (SAWAYA *et al.*, 2006). Apesar de ser um fenômeno paradoxal, pesquisas mostram a incidência de obesidade bastante expressiva em indivíduos desnutridos durante a primeira infância, e naqueles cujas genitoras sofreram restrições alimentares nos primeiros meses de gestação (SAWAYA *et al.*, 2006). Relação essa que foi também observada em pesquisa realizada com crianças moradoras de favelas, em que houve associação significativa entre baixa estatura e peso elevado, particularmente naquelas crianças que apresentaram quadro de desnutrição crônica e depois tiveram acesso a uma alimentação diferenciada, com oferta gradual de nutrientes e calorias. (MARTINS *et al.*, 2004; SAWAYA *et al.*, 2006).

A desnutrição, quando permanece por período prolongado, favorece a síntese de glicose a partir de processos como neoglicogênese ou gliconeogênese que sofre influência de alguns mecanismos de controle, principalmente o hormonal. Durante o jejum prolongado o hormônio

insulina, que é responsável pelo armazenamento de energia, tem sua secreção diminuída, enquanto hormônios catabólicos como fator de crescimento, epinefrina e glucagon tem suas concentrações elevadas em nível sérico (SOUSA e MIRANDA-NETO, 2007).

O consumo insuficiente de nutrientes pode gerar um estresse orgânico importante promovendo o aumento da razão cortisol/insulina (SAWAYA *et al.*, 2006; SOUSA e MIRANDA-NETO, 2007). Esse aumento é proveniente do fato de que a desnutrição irá promover a elevação nos níveis e na ação catabólica do cortisol, assim como a redução na ação anabólica da síntese de tecidos dependente de insulina (SAWAYA *et al.*, 2006).

O desequilíbrio hormonal promove a redução do hormônio fator de crescimento insulina símile tipo 1 (IGF-1), responsável pelo crescimento da criança e pela liberação e utilização de ácidos graxos armazenados no tecido adiposo (SAWAYA *et al.*, 2006). Tais modificações na homeostase hormonal irão causar redução do ganho de massa muscular e de crescimento linear, contribuindo para aumentar a razão cintura/quadril ao diminuir a oxidação de gordura corporal, o que favorece o desenvolvimento da obesidade entre crianças e adolescentes (SAWAYA *et al.*, 2006; SOUSA e MIRANDA-NETO, 2007), sendo decisivo nos aspectos que envolvem saúde, crescimento e desenvolvimento da criança explicitando suas consequências na idade adulta.

A OBESIDADE PODE FAVORECER O ESTADO INFLAMATÓRIO

A obesidade não é uma desordem singular, mas um conjunto de condições com múltiplas causas que se associa a um quadro de inflamação crônica de baixo grau e predispõe o indivíduo a desenvolver uma série de alterações nas funções endócrinas e metabólicas do tecido adiposo (BASTOS *et al.*, 2009).

Estas alterações irão favorecer no obeso o aumento da capacidade de síntese de moléculas com ação pró-inflamatória (denominadas adipocitocinas ou adipocinas) como a proteína C reativa, o fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), o TNF- α e a interleucina-6 (IL-6), pelo tecido adiposo. O tecido adiposo é considerado heterogêneo e composto por adipócitos maduros e por células da fração estromal-vascular. Essa fração inclui pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, macrófagos, entre outros. (ZEYDA M *et al.*, 2007; SKINNER *et al.*, 2010)

No que diz respeito à obesidade, verifica-se que ocorre um aumento no número de macrófagos no tecido adiposo, em particular no visceral. Neste há expressão gênica de proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), responsável pelo processo de atração e recrutamento de monócitos do sangue para o tecido adiposo, onde ocorre a diferenciação dos mesmos em macrófagos (BASTOS *et al.*, 2009).

A ativação desses macrófagos teciduais leva à liberação de uma variedade de quimiocinas, que por sua vez recrutam macrófagos adicionais, criando um processo de *feed-forward* que aumenta mais ainda a quantidade de macrófagos no tecido adiposo. Essa infiltração de macrófagos no tecido adiposo desenvolve um estado de inflamação local crônica de baixo grau, que está diretamente relacionada ao aumento da concentração plasmática de diversas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6 (BASTOS *et al.*, 2009; SKINNER *et al.*, 2010).

A resposta imunológica, frente às agressões agudas e crônicas na obesidade, está alterada devido às modificações na concentração de mediadores inflamatórios do tecido adiposo no indivíduo obeso, tornando-o propenso a desenvolver doenças crônicas inflamatórias como resistência à insulina, dislipidemia, doenças ósseas, entre outras (MILLER *et al.*, 2009).

O excesso de tecido adiposo na infância e adolescência pode gerar ações que irão interferir no processo natural da formação e reabsorção do osso (GOULDING *et al.*, 2000; DIMITRI *et al.*, 2010). Essa interferência pode ser desencadeada pelo acúmulo de gordura no microambiente da medula óssea, que favorecerá na remodelação óssea, uma vez que a sobrecarga de gordura pode interferir na atividade fisiológica da medula óssea promovendo desequilíbrio entre a osteogênese e a adipogênese (NAVEIRAS *et al.*, 2009; HALADE *et al.*, 2010).

Tal anormalidade na função medular irá favorecer o aumento da produção de adipocinas, proteínas ou peptídeos secretados pelos adipócitos, que atuam como mediadores locais. Estes sinalizadores químicos agem de maneira autócrina e parácrina na proliferação e/ou diferenciação das células ósseas, assim como na fisiologia e patologia da reabsorção e formação do osso (NAVEIRAS *et al.*, 2009). Em indivíduos com doenças ósseas, a exemplo da osteoporose, ocorrerão alterações no processo de reabsorção e a formação óssea, com significativo aumento da reabsorção. Nesta haverá uma participação importante dos osteoclastos, células multinucleadas responsáveis pela reabsorção da matriz óssea mineralizada e será desencadeada principalmente por processos inflamatórios desenvolvidos a partir do tecido adiposo (MILLER *et al.*, 2009).

OBESIDADE E DESENVOLVIMENTO ÓSSEO

Estudos que relacionam infância e adolescência com saúde óssea tem conquistado um importante espaço no contexto das pesquisas internacionais. Este fato tem como base o princípio cíclico, denominado *turnover* ósseo, que compreende etapas de deposição e reabsorção óssea no decorrer da vida. Vale salientar que estas etapas têm suas intensidades

modificadas conforme a idade do indivíduo. Durante a fase de desenvolvimento ocorre predomínio da formação sobre a reabsorção (PEREIRA, *et al.*, 2009; DIMITRI *et al.*, 2010), processos que se estabilizam no indivíduo com idade entre 25 e 30 anos (COSTA *et al.*, 2009). Entretanto, a partir dos 45-50 anos, principalmente no sexo feminino, ocorre predominantemente mais reabsorção que formação óssea (SILVA *et al.*, 2004; PEREIRA *et al.*, 2009).

As células ósseas e adipócitos possuem uma estreita relação devido à origem comum destas, uma vez que ambas são derivadas de células-tronco mesenquimais. Esta é considerada uma célula que apresenta grande plasticidade, capaz de gerar diferentes tipos celulares e reconstituir diversos tecidos (PRANKE, 2004), no entanto tais potencialidades de diferenciação só têm sido reconhecidas nas últimas décadas (COSTA; MIGUEL; ROSA, 2005).

A diferenciação celular homeostática que ocorre na medula óssea entre as células ósseas e adipocitas, pode ser influenciada por algumas substâncias presentes neste microambiente como leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e o receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ), (ZHAO *et al.*, 2012). O PPAR γ é um fator de transcrição que desempenha um papel importante na diferenciação de adipócitos, e é ativado por substâncias como o ácido graxo de cadeia longa e proliferadores de peroxissoma (VICCICA, FRANCUCCI, MARCOCCI, 2010). Sua ação está relacionada principalmente com a estimulação da diferenciação dos adipócitos, inibição da diferenciação das células osteoblásticas, responsável pela formação óssea, ou ambas atividades (AKUNE, 2004).

No caso do indivíduo obeso há uma maior produção de substâncias pró-inflamatórias que desencadeiam processos inflamatórios. Durante esses processos, níveis séricos de algumas substâncias como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outras, estarão significativamente elevadas (SKINNER *et al.*,

2010). A elevação sérica destas substâncias irá promover alterações locais e sistêmicas no organismo do obeso, afetando de maneira expressiva a formação e remodelação óssea pelas células osteoblásticas (MILLER, *et al.*, 2009; ZHAO *et al.*, 2012).

Algumas citocinas pró-inflamatórias como TNF- α podem além disso atuar estimulando a expressão de RANK-ligante (ZHAO *et al.*, 2012), uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que estimula diferenciação e ativação dos pré-osteoclastos em osteoclastos, ao ligar-se ao Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa- β (RANK), (BOYCE e XING, 2007). Quando é ativado o RANK, também pode enviar sinais para as células através do receptor do TNF- α , regulando dessa maneira a reabsorção óssea, ativação, sobrevivência e diferenciação de osteoclastos com a finalidade de promover a osteoclastogênese (ZHAO *et al.*, 2012)

Assim em indivíduos obesos, com estado inflamatório desencadeado e considerado crônico de baixo grau, a ação dessas substâncias influencia o desenvolvimento de morbidades diversas como resistência a insulina, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares em especial nas doenças ósseas como a osteoporose em idade cada vez mais precoce (SKINNER *et al.*, 2010), por interferir no equilíbrio entre formação adipócita, osteoclástica e osteoblástica favorecendo perda óssea prematura (DIMITRI *et al.*, 2010; HALADE *et al.*, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento no número de pessoas com sobrepeso e obesidade no mundo esta sendo visto como um importante problema de saúde pública e um fator desencadeador de muitas doenças crônicas não transmissíveis. A obesidade pode ser admitida como um conjunto de condições com múltiplas causas e conseqüências relacionadas, principalmente, às

modificações metabólicas e hormonais. As complicações da obesidade são evidenciadas por estudos que comprovam a elevação sérica de substâncias pró-inflamatórias, entre outros fatores. Tal epidemia tem como prováveis causas a influência genética, desde o momento da concepção, o estilo de vida adotado e o estado nutricional do indivíduo (OLIVEIRA *et al.*, 2003; BONEY, *et al.*, 2005).

A obesidade, quando desencadeada nos primeiros anos de vida, pode interferir de maneira significativa na formação e no desenvolvimento do tecido ósseo, através do desequilíbrio homeostático da formação e remodelação óssea. Esta é causada principalmente pela atuação de citocinas e adipocinas inflamatórias que inibem a ativação dos osteoblastos e consequentemente estimulam a ativação, diferenciação e atuação dos osteoclastos (SKINNER *et al.* 2010; DIMITRI *et al.*, 2010). Tal interferência compromete a estrutura óssea durante fase precoce da vida (GOULDING *et al.*, 2000). A estrutura óssea a partir dos 45 anos, fisiologicamente, sofre uma redução nos níveis de formação óssea iniciando uma fase de perda óssea de maneira lenta. Essa perda é favorecida pela redução de hormônios reguladores da massa óssea.

No entanto mudanças nos hábitos de vida, em especial no que diz respeito à alimentação saudável, poderá colaborar para a redução nos índices de obesidade, contribuindo para minimizar as complicações ósseas desencadeadas a partir da obesidade. Por isso é importante que estudos com a temática obesidade, inflamação e desenvolvimento infanto-juvenil sejam realizados com a finalidade de analisar as consequências que esta tríade promove a longo prazo na saúde óssea do indivíduo jovem, de maneira a reduzir precocemente possíveis complicações.

REFERÊNCIAS

AKUNE T. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. **J Clin Invest.** 15; 113(6): 846–855; mar. 2004.

BARKER D.J.P., ERIKSSON J.G., FORSÉN T. e OSMOND C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **Int. J. Epidemiol**; 31 (6): 1235-1239, 2002.

BASTOS D.H.M. *et al.* Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab.**;53/5; 2009.

BATISTA M.F e BATISTA, L.V. Transição alimentar/ nutricional ou mutação antropológica?. **Cienc. Cult.**, vol.62, n.4, pp. 26-30; 2010.

BATISTA M.F e RISSIN A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(Sup. 1):S181-S191, 2003.

BONEY C.M. *et al.*,. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. **Pediatrics**; vol. 115, nº 3, pp 290-296, 2005.

BOYCE B.F. e XING L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. **Arthritis Research & Therapy**, 9 (Suppl 1) 2007.

BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2009/ Sociedade Brasileira de Diabetes.(2º.ed), Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança : crescimento e desenvolvimento / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

COCK T.A, AUWERX J. Leptin: cutting the fat off the bone. **Lancet.** Nov 8;362(9395):1572-4; 2003.

COSTA H.R., *et al.* Pediatric Osteoporosis: Revision of Diagnostic and Therapeutic Aspects. **Rev. Soc. Port. de Med. Fís. e de Reabilitação**; Vol 18; nº 2; Ano 17 (2009).

COSTA, R.C.C.; MIGUEL, F.B. e ROSA, F.P. Estratégias de bioengenharia tecidual na reconstrução óssea. **R. Ci. Med. Biol.**, v.4, n.1, p.70-76, 2005.

CUPPARI, L. Nutrição: nas doenças crônicas não-transmissíveis. Barueri; Manole; 1ª ed. 2009.

DIMITRI P., WALES J.K., BISHOP N. Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. **J Bone Miner Res.** Mar;25(3):527-36. 2010.

BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2009/ Sociedade Brasileira de Diabetes.(2º.ed), Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2008.

GOMES S. *et al*, Obesidade em idade pré-escolar – cedo demais para pesar demais! **Acta Med Port.**; 23(3):371-378, 2010.

GOULDING A. *et al*. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. **International Journal of Obesity**; 24, 627±632, 2000.

HALADE G.V. *et al*. High Fat Diet-Induced Animal Model of Age-associated Obesity and Osteoporosis. **J Nutr Biochem.** 21(12): 1162–1169; 2010.

HALADE G.V. *et al.*,. Obesity-mediated inflammatory microenvironment stimulates osteoclastogenesis and bone loss in mice. **Experimental Gerontology** 46 (1); (43–52); 2011.

KAC G. e VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. **Cad. Saúde Pública**; vol.19 (sup: 1): 54-55, Rio de Janeiro 2003.

LIMA MC, MOTA E.F.A. e SILVA G.A.P. Saúde da criança: para entender o normal. Ed. Universitária da UFPE, Recife, 2007.

MARTINS P.A., *et al*. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their non-stunted counterparts: a prospective study. **Br J Nutr.**92:819–25, 2004.

MILLER M., *et al*. Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis, Volume 60, Issue 3, pages 686–697, March 2009.

NAVEIRAS O *et al*. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. **Nature.** Jul 9;460(7252):259-63; 2009.

NÚÑEZ NP *et al*. Extreme Obesity Reduces Bone Mineral Density: Complementary Evidence from Mice and Women. **OBSIDITY** Vol. 15 No. 8 August 2007.

OLIVEIRA A.M.A. *et al*. Sobrepeso e Obesidade Infantil: Influência de Fatores Biológicos e Ambientais em Feira de Santana, BA. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol. 47 nº 2 Abril, 2003.

PEREIRA G.A.P. *et al.* Estratégias para otimizar o consumo de cálcio. **Rev Bras Reumatol.** 49(2):164-80; 2009.

PINHEIRO A.R.O.; FREITAS S.F.T.; CORSO A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Rev. Nutr.** vol.17 no.4 Campinas Oct./Dec. 2004.

POPKIN B.M. e GORDON-LARSEN P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. **International Journal of Obesity**; 28, S2–S9; 2004.

POPKIN B.M., ADAIR L.S., NG S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev.** Jan;70(1):3-21. 2012.

PRANKE P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. **Cienc. Cult.** [online- disponível em 06/0313 <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo/>], vol.56, n.3, pp. 33-38. ISSN 0009-6725. 2004.

SAWAYA A.L. Desnutrição: Consequências em Longo Prazo e efeitos da Recuperação nutricional. **Estud. av.** vol.20, n.58, pp 147-158; 2006.

SILVA C.C. *et al.* Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea. **Jornal de Pediatria** - Vol. 80, Nº6, 2004.

SKINNER A.C. *et al.* Multiple Markers of Inflammation and Weight Status: Cross-sectional Analyses Throughout Childhood. **Pediatrics** Vol. 125 (4); pp E801-E809. Abr, 2010. Publicado online em 01 de março de 2010.

TERRES, N.G. *et al.* Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. **Rev. Saúde Pública**, vol.40, n.4, pp. 627-633. 2006.

VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ *et al.* Sobrepeso e obesidade em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health** 16(5), 2004.

VICCICA G., FRANCUCCI C.M., MARCOCCI C. The role of PPAR γ for the osteoblastic differentiation. **J Endocrinol Invest.** 33(7 Suppl):9-12; 2010.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Acesso em 02 de jun. 2013 às 13:06min, disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>

ZEYDA M. *et al.* Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. **Int J Obes (Lond).** Sep;31(9):1420-8; 2007.

ZHAO L.J., *et al.* Relationship of obesity with osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab.**, 92 (5) :1640-6. 2007.

ZHAO B. *et al.* TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J. **J. Exp. Med.** Vol. 209; No. 2 319-334; 2012.

