

LAÍS EMILIA DA SILVA

**BIOMARCADORES RELACIONADOS AO EXCESSO DE PESO E SAÚDE ÓSSEA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2017

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

S586b  
2017  
Silva, Laís Emilia da, 1991-  
Biomarcadores relacionados ao excesso de peso e saúde  
óssea / Laís Emilia da Silva. – Viçosa, MG, 2017.  
xii, 48f. : il. ; 29 cm.

Orientador: Rita de Cássia Gonçalves Alfenas.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.  
Inclui bibliografia.

1. Saúde óssea. 2. Excesso de peso corporal. 3. Resistência  
insulínica. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de  
Nutrição e Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciência da  
Nutrição. II. Título.

CDD 22 ed. 613.25

LAÍS EMILIA DA SILVA

**BIOMARCADORES RELACIONADOS AO EXCESSO DE PESO E SAÚDE ÓSSEA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

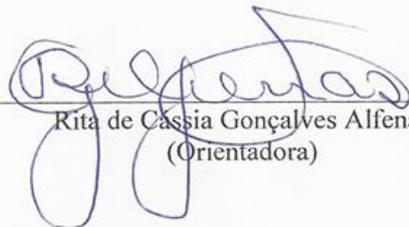
APROVADA: 04 de agosto de 2017.



\_\_\_\_\_  
Maria Sônia Lopes Duarte



\_\_\_\_\_  
Flávia Galvão Cândido



\_\_\_\_\_  
Rita de Cassia Gonçalves Alfenas  
(Orientadora)

*Ao Deus que me permitiu sonhar e realizar e aos meus pais e irmãos por todo apoio ao longo desta caminhada. Dedico com carinho!*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por estar sempre ao meu lado e por me dar saúde e sabedoria para enfrentar os desafios da pós-graduação.

A professora Rita de Cássia Gonçalves Alfenas pela oportunidade de trabalhar sob sua orientação e pelo carinho de sua amizade.

Aos meus pais e irmãos por todo amor e incentivo. Especialmente por me darem força nos meus momentos de desânimo.

Aos meus avós, tios e primos que sempre acreditaram no meu potencial.

A amiga Flávia Galvão Cândido pelo carinho, pela oportunidade de trabalhar mais uma vez ao seu lado e por estar sempre disponível a me ajudar.

A todos os momentos compartilhados com as amigas cultivadas no Laboratório de Estudos em Ingestão Alimentar – LEIA.

Aos meus amigos de longa data pela presença em minha vida e pela torcida por minha felicidade profissional e pessoal.

Aos professores e funcionários do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa por toda contribuição para a minha formação.

Agradeço também a CAPES, a FAPEMIG, ao CNPq e a BIOCLIN.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	vi
<b>LISTA DE TABELAS</b>	vii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b>	ix
<b>RESUMO</b>	xi
<b>ABSTRACT</b>	xii
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	01
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	02
<b>OBJETIVOS</b>	04
Objetivo geral	04
Objetivos específicos	04
<b>CAPÍTULO 1: Excesso de peso corporal e saúde óssea: uma revisão sistemática</b>	05
<b>RESUMO</b>	05
<b>ABSTRACT</b>	06
<b>INTRODUÇÃO</b>	07
<b>METODOLOGIA</b>	08
Protocolo	08
Pesquisa dos artigos	08
Seleção dos estudos	08
Extração de dados	09
Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	09
Análise dos dados	09
<b>RESULTADOS</b>	09
Seleção dos estudos	09
Descrição dos estudos incluídos	10
Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	11
Resultados de cada estudo	11
<b>DISCUSSÃO</b>	12
Principais achados	12
Limitações	14
<b>CONCLUSÕES</b>	14
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	22

<b>CAPÍTULO 2: Excesso de gordura corporal e densidade mineral óssea em adultos com excesso de peso</b>	25
<b>RESUMO</b>	25
<b>ABSTRACT</b>	26
<b>INTRODUÇÃO</b>	27
<b>METODOLOGIA</b>	28
Participantes	28
Delineamento experimental	28
Massa óssea	28
Antropometria e composição corporal	29
Marcadores bioquímicos	29
Ingestão alimentar habitual	30
Análises estatísticas	30
Aspectos éticos	31
<b>RESULTADOS</b>	31
Participantes	31
Características dos participantes de acordo com a gordura corporal	31
Adiposidade e DMO	32
HOMA-IR e DMO	32
<b>DISCUSSÃO</b>	32
<b>CONCLUSÕES</b>	35
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	45
<b>CONCLUSÕES GERAIS</b>	48

## LISTA DE FIGURAS

<b>CAPÍTULO 1 - Excesso de peso corporal e saúde óssea: uma revisão sistemática</b>		
<b>Figura 1</b>	Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.	16
<b>Figura 2</b>	Possíveis mecanismos envolvidos na relação entre biomarcadores associados ao excesso de peso corporal e saúde óssea.	21
<b>CAPÍTULO 2 - Excesso de gordura corporal e densidade mineral óssea em adultos com excesso de peso</b>		
<b>Figura 1</b>	Correlação entre <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i> - HOMA-IR e gordura androide em indivíduos com excesso de peso corporal.	44

## LISTA DE TABELAS

<b>CAPÍTULO 1 – Excesso de peso corporal e saúde óssea: uma revisão sistemática</b>		<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1</b>	Estudos em que se avaliou o efeito de biomarcadores do excesso de peso corporal na saúde óssea	17
<b>Tabela 2</b>	Avaliação da qualidade de cada estudo incluído na revisão sistemática	18
<b>Tabela 3</b>	Variáveis que se associaram significativamente com a massa óssea em cada estudo incluído na revisão sistemática	19
 <b>CAPÍTULO 2 - Excesso de gordura corporal e densidade mineral óssea em adultos com excesso de peso</b>		
<b>Tabela 1</b>	Idade, características antropométricas, de massa óssea, bioquímicas e dietéticas dos participantes segundo mediana (M) de percentual de gordura corporal total (n = 159)	36
<b>Tabela 2</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea - DMO do colo femoral como variável dependente (n = 159)	37
<b>Tabela 3</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea – DMO do fêmur total como variável dependente (n = 159)	38
<b>Tabela 4</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea do colo femoral como variável dependente e <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i> – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total	39
<b>Tabela complementar 1</b>	Ingestão habitual diária de calorias, macro e micronutrientes segundo mediana (M) de percentual de gordura corporal total (n = 159)	40
<b>Tabela complementar 2</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea - DMO da coluna como variável dependente (n=159)	41

<b>Tabela suplementar 3</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea da coluna como variável dependente e <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i> – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total	42
<b>Tabela suplementar 4</b>	Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea do fêmur total como variável dependente e <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i> – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total	43

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGE	Agentes finais de glicação avançada
AST	Área de secção transversal
BMD	Bone mineral density
CI	<i>Confidence interval</i>
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DCT	Dobra cutânea tricípital
DEXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio-padrão
Dtrab	Densidade mineral óssea volumétrica trabecular
Etrab	Espessura trabecular
GC	Gordura corporal
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HR-pQCT	Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IR	<i>Insulin Resistance</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MI	Membros inferiores
MLG	Massa livre de gordura
MM	Massa magra
MS	Membros superiores
n	Número amostral
Ntrab	Número de trabéculas
OPA	Densitometria de fóton duplo
P	Parcialmente
PB	Perímetro do braço
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
QCT	Tomografia computadorizada quantitativa
QQFA	Questionário quantitativo de frequência alimentar
RI	Resistência insulínica

rpm	Rotação por minuto
Strab	Separação trabecular
TAT	Tecido adiposo abdominal total
TAV	Tecido adiposo visceral
%	Percentual
?	Sem informação
~	Aproximadamente
↑	Associação direta ou positiva
↓	Associação inversa ou negativa;
μg	Micrograma
cm	Centímetro
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
dL	Decilitro
g	Gramma
kcal	Quilocaloria
kg	Quilograma
M	Mediana
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
mg	Miligrama
mL	Mililitro

## RESUMO

SILVA, Laís Emilia, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2017. **Biomarcadores relacionados ao excesso de peso e saúde óssea.** Orientadora: Rita de Cássia Gonçalves Alfenas.

Acredita-se que o aumento do peso corporal favoreça o aumento da densidade mineral óssea (DMO). Entretanto, os efeitos do excesso de gordura corporal sobre a saúde óssea ainda não estão bem estabelecidos. Acredita-se que a obesidade se associe à manifestação de doenças como a osteoporose, pois adipócitos e osteoblastos originam-se da mesma célula progenitora na medula óssea, denominada célula-tronco mesenquimal. O objetivo da presente dissertação foi investigar a relação entre o excesso de peso corporal e a saúde óssea em adultos saudáveis com excesso de peso. Para isso, uma revisão sistemática e um estudo original foram desenvolvidos. Os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática indicaram que tanto a massa magra quanto a gordura corporal parecem atuar como fatores de proteção da massa óssea em homens e mulheres. Entretanto, a gordura depositada na região visceral parece ser um fator de risco nessa relação em adultos saudáveis. No estudo original, foi evidenciado que a gordura corporal total ou compartimentalizada exerceu efeito protetor sobre a DMO do colo femoral e do fêmur total em adultos com excesso de peso corporal. Porém, o efeito protetor da gordura androide sobre a DMO do colo do fêmur somente foi observado na ausência da influência da resistência insulínica (RI). Análises adicionais demonstraram que indivíduos com excesso de gordura androide possuíam maior RI e o aumento da RI esteve associado à menor DMO do colo femoral. Assim, as evidências científicas apontam que o excesso de peso corporal atua como fator de proteção para a saúde óssea de adultos saudáveis com excesso de peso. A RI e outras alterações metabólicas associadas à obesidade devem ser objeto de estudo de pesquisas futuras, visando a compreensão da relação entre excesso de gordura corporal e massa óssea, bem como dos possíveis mecanismos envolvidos.

## ABSTRACT

SILVA, Laís Emilia, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2017. **Biomarkers related to overweight and bone health.** Advisor: Rita de Cássia Gonçalves Alfenas.

It is believed that increased body weight favors increased bone mineral density (BMD). However, the effects of excess of body fat on bone health is still not well established. Obesity may be associated with the development of diseases such as osteoporosis, since adipocytes and osteoblasts originate from the same progenitor cell in the bone marrow, called the mesenchymal stem cell. The objective of the present dissertation was to investigate the relationship between excess of body weight and bone health in healthy overweight adults. Therefore, a systematic review and an original study were developed. The results of the studies included in the systematic review indicated that both lean mass and body fat seem to act as protective factors for bone mass in men and women. However, fat deposited in the visceral region may be a risk factor in that relationship in healthy adults. In the original study, it was evidenced that total or compartmentalized body fat have a protective effect on femoral neck and total femur BMD in adults with overweight. However, the protective effect of android fat on femoral neck BMD was only observed in the absence of insulin resistance (IR) influence. Additional analyzes demonstrated that individuals with excess of android fat had greater IR and the increased IR was associated with lower femoral neck BMD. Thus, scientific evidences indicate that the excess of body weight acts as a protective factor for the bone health in healthy overweight adults. IR and other metabolic changes associated with obesity must be investigated in future research, aiming to understand the relationship between the excess of body fat and bone mass, as well as the possible mechanisms involved.

# BIOMARCADORES RELACIONADOS AO EXCESSO DE PESO E SAÚDE ÓSSEA

## INTRODUÇÃO GERAL

Na sociedade atual, a prevalência alta e crescente da obesidade representa uma grande preocupação para a saúde pública (PALERMO et al., 2016). Sugere-se que a obesidade esteja relacionada à osteoporose, uma vez que adipócitos e osteoblastos derivam da mesma célula progenitora na medula óssea, denominada célula-tronco mesenquimal (ROSEN, KLIBANSKI, 2009). Assim, de acordo com estímulos intra e extracelulares, acredita-se que ocorra o comprometimento da osteoblastogênese durante a diferenciação e a proliferação de adipócitos na medula óssea (SHAPSES, POP, WANG, 2017).

O volume de massa óssea do organismo é controlado pelo processo fisiológico de remodelação. Nesse processo, as células osteoblásticas e osteoclásticas sintetizam e reabsorvem a matriz óssea, respectivamente (COBAYASHI, LOPES, TADDEI, 2005). Assim, cerca de 90% da massa óssea de um adulto é adquirida até o final da segunda década de vida. Durante a fase adulta, esse processo se mantém em equilíbrio. Entretanto, a partir dos 40 anos de idade, inicia-se uma perda fisiológica gradual, devido à maior reabsorção em relação à síntese óssea. Com a intensificação da atividade dos osteoclastos, pode haver desequilíbrio no processo de remodelação, ocorrendo perda patológica de massa óssea, resultando em doenças, como a osteopenia e a osteoporose (ANDIA, CERRI, SPOLIDORIO, 2006).

A massa óssea sofre inevitável influência de fatores como idade, hereditariedade e ocorrência da menopausa. Fatores modificáveis também são apontados como determinantes do volume de massa óssea, como a ingestão dietética ou suplementação de cálcio, fósforo e vitamina D, o nível de atividade física, o tabagismo, o alcoolismo, o uso de determinados medicamentos (glicocorticoides e anticonvulsivantes, por exemplo) e a exposição solar (COSTA et al., 2016; MAZOCCO, CHAGAS, 2016).

O papel do excesso de peso ou da gordura corporal como fator modificável e determinante de massa óssea tem sido discutido no meio científico. Os resultados de alguns estudos epidemiológicos (HO-PHAM et al., 2010; LLOYD et al., 2014; MARQUES et al., 2012), mas não de todos (KIM et al., 2012; ZHANG et al., 2015), indicam a existência de correlação positiva entre obesidade e densidade mineral óssea

(DMO) em indivíduos de ambos os sexos. A controvérsia nos resultados desses estudos pode estar relacionada às limitações metodológicas apresentadas pelos mesmos. A maioria das pesquisas envolverem mulheres pós-menopausadas e idosos, sendo ambas condições reconhecidas como fatores de risco para saúde óssea (PALERMO et al., 2016). Além disso, alguns autores correlacionaram a DMO aos marcadores imperfeitos de adiposidade, como peso corporal e o índice de massa corporal (IMC), desconsiderando os efeitos do tecido adiposo elevado de maneira individualizada, bem como das alterações metabólicas associadas à obesidade sobre a massa óssea (DOUCHI et al., 1997, 2000; RODRIGUES FILHO et al., 2016).

Considerando o aumento da expectativa de vida da população, o aumento da prevalência da obesidade e o fato de que a prevalência da osteoporose cresce na medida em que a população envelhece, torna-se necessário o esclarecimento da real relação entre obesidade e massa óssea (MAZOCCO, CHAGAS, 2016) para que medidas preventivas e profiláticas sejam implementadas visando a promoção da saúde óssea.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ANDIA, D. C.; CERRI, P. S.; SPOLIDORIO, L. C. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 2, p. 191–98, 2006.
- COBAYASHI, F.; LOPES, L. A.; TADDEI, J. A. Bone mineral density in overweight and obese adolescents. **Jornal de pediatria**, v. 81, n. 4, p. 337–342, 2005.
- COSTA, A. L. D. et al. Osteoporose na atenção primária: uma oportunidade para abordar os fatores de risco. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 111–116, mar. 2016.
- DOUCHI, T. et al. The effect of body composition on bone density in pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 27, n. 1, p. 55–60, 1997.
- DOUCHI, T. et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 34, n. 3, p. 261–266, 2000.
- HO-PHAM, L. T. et al. Research article Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. 2010.
- KIM, J. H. et al. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 7, p. 2009–2016, jul. 2012.
- LLOYD, J. T. et al. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. **Archives of Osteoporosis**, v. 9, n. 1, dez. 2014.

MARQUES, E. A. et al. Appendicular fat mass is positively associated with femoral neck bone mineral density in older women: **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 19, n. 3, p. 311–318, mar. 2012.

MAZOCCO, L.; CHAGAS, P. Associação entre o índice de massa corporal e osteoporose em mulheres da região noroeste do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Reumatologia**, set. 2016.

PALERMO, A. et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 6, p. 544, 28 maio 2016.

RODRIGUES FILHO, E. DE A. et al. Relation between body composition and bone mineral density in young undergraduate students with different nutritional status. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 12–17, mar. 2016.

ROSEN, C. J.; KLIBANSKI, A. Bone, Fat, and Body Composition: Evolving Concepts in the Pathogenesis of Osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 5, p. 409–414, maio 2009.

SHAPSES, S. A.; POP, L. C.; WANG, Y. Obesity is a concern for bone health with aging. **Nutrition Research**, v. 39, p. 1–13, mar. 2017.

ZHANG, P. et al. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 337–343, 1 fev. 2015.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Investigar a relação entre o excesso de peso corporal e a saúde óssea em adultos saudáveis.

### **Objetivos específicos**

#### *Revisão sistemática*

- Analisar criticamente os estudos em que se avaliou o efeito de biomarcadores associados ao excesso de peso corporal na saúde óssea em adultos;

#### *Estudo original*

- Avaliar a densidade mineral óssea – DMO da coluna, do colo femoral e do fêmur total;
- Avaliar a antropometria (peso, estatura e perímetro da cintura) e a composição corporal (gordura corporal e massa magra total, troncular, androide e ginoide);
- Avaliar a insulinemia e a glicemia de jejum;
- Avaliar a resistência insulínica (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR);
- Avaliar a ingestão alimentar habitual (calorias, macronutrientes, fibras, vitaminas e minerais);
- Avaliar a relação entre gordura corporal (total, troncular, androide e ginoide) e DMO da coluna, do colo femoral e do fêmur total;
- Avaliar a relação entre resistência insulínica e DMO da coluna, do colo femoral e do fêmur total.

## **CAPÍTULO 1**

### **Excesso de peso corporal e saúde óssea: uma revisão sistemática**

#### **RESUMO**

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar criticamente os estudos em que se avaliou o efeito de biomarcadores associados ao excesso de peso corporal na saúde óssea em adultos saudáveis. Dois autores pesquisaram independentemente artigos originais publicados em inglês no PubMed e Scopus. Foram utilizados os seguintes termos de busca: densidade óssea, obesidade, obesidade abdominal, sobrepeso, humanos, adultos, estudos epidemiológicos, estudos observacionais, inflamação, estresse oxidativo e microbiota intestinal. A qualidade de cada estudo incluído foi analisada segundo vieses de seleção, alocação, informação, ajuste, precisão e interpretação. Os resultados dos estudos indicaram que a massa magra e a gordura corporal elevadas exercem papel de proteção para a saúde óssea. Entretanto, a gordura depositada na região visceral parece atuar como fator de risco nessa relação na população estudada. Devido à complexidade dos possíveis mecanismos envolvidos na relação entre os tecidos adiposo e ósseo, fatores secundários ao excesso de peso corporal (inflamação, estresse oxidativo e disbiose) devem ser objetos de estudo de pesquisas futuras.

**Palavras-chave:** Densidade óssea; Excesso de peso corporal; Inflamação; Estresse oxidativo; Microbiota intestinal.

## **Excess body weight and bone health: a systematic review**

### **ABSTRACT**

The objective of this systematic review was to critically analyze the studies in which the effect of biomarkers associated with excess body weight on bone health was evaluated in healthy adults. Two authors independently searched for intervention articles published in English in PubMed and Scopus. The following search terms were used: bone density, obesity, abdominal obesity, overweight, humans, adults, epidemiologic studies, observational studies, inflammation, oxidative stress and intestinal microbiota. The quality of each study included was analyzed according to selection, allocation, information, adjustment, precision and interpretation biases. The results indicated that high lean mass and body fat play a protective role on bone health. However, fat deposited in the visceral region seems to act as a risk factor in this relationship in the studied population. Due to the complexity of the possible mechanisms involved in the relationship between adipose tissue and bone tissues, secondary factors to excess body weight (inflammation, oxidative stress and dysbiosis) must be investigated in future research.

**Key words:** Bone density; Excess body weight; Inflammation; Oxidative stress; Intestinal microbiota.

## INTRODUÇÃO

A alta prevalência da obesidade é uma grande preocupação para a saúde pública, pois o excesso de peso corporal está associado à manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes tipo 2, aterosclerose, hipertensão arterial e certos tipos de câncer (HEREDIA, GÓMEZ-MARTÍNEZ, MARCOS, 2012). Além disso, a relação entre obesidade e osteoporose tem recebido especial atenção no meio científico. Sugere-se que o excesso de peso possa ser um fator determinante para a qualidade da massa óssea, pois adipócitos e osteoblastos originam-se do mesmo precursor na medula óssea (ROSEN, KLIBANSKI, 2009). Assim, de acordo com estímulos intra e extracelulares, acredita-se que ocorra o comprometimento da osteoblastogênese durante a diferenciação e a proliferação de adipócitos na medula óssea (SHAPSES, POP, WANG, 2017).

As evidências científicas sobre o efeito do excesso de peso corporal na saúde óssea são controversas. Alguns pesquisadores evidenciaram que o peso corporal e o índice de massa corporal (IMC) atuam como fatores de proteção à saúde óssea (DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003). No entanto, quando o efeito da composição corporal foi investigado, a gordura corporal apresentou correlação negativa com a massa óssea (BREDELLA et al., 2011, 2012; RODRIGUES FILHO et al., 2016).

Destaca-se, no entanto, que alguns estudos apresentam limitações metodológicas, as quais impedem que se chegue a uma conclusão a respeito da interação entre os tecidos adiposo e ósseo. Alguns autores correlacionaram a massa óssea com marcadores imperfeitos de adiposidade, como peso corporal total e IMC (DOUCHI et al., 1997, 2000). Outros consideraram a ocorrência de fraturas como indicador de fragilidade óssea (LEE et al., 2014; MOAYYERI et al., 2012; PREMAOR et al., 2013) ao invés da densidade mineral óssea (DMO), considerada marcador da osteopenia e da osteoporose. Muitos envolveram mulheres na pós-menopausa (SOTUNDE et al., 2015; TARIQ, TARIQ, LONE, 2017), sendo essa uma condição de risco reconhecida para a saúde óssea (COSTA et al., 2016). Ainda, a influência do sexo e do processo fisiológico de remodelação em crianças/adolescentes (intensa síntese óssea) e idosos (intensa reabsorção óssea), os quais constituíram a população de estudo de algumas pesquisas, representam outros fatores de confusão identificados (DENNISON et al., 2007; ECKSTEIN et al., 2016; HOY, MACDONALD, MCKAY, 2013; YANG, SHEN, 2015; ZHANG et al., 2015).

Nesse sentido, o objetivo da presente revisão sistemática foi analisar criticamente os estudos que avaliaram o efeito de biomarcadores associados ao excesso

de peso corporal na saúde óssea em adultos saudáveis, bem como discutir os possíveis mecanismos envolvidos nessa relação.

## **METODOLOGIA**

### **Protocolo**

Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (MOHER et al., 2009).

### **Pesquisa dos artigos**

Dois autores pesquisaram independentemente artigos originais em que se avaliou o efeito de biomarcadores associados ao excesso de peso corporal na saúde óssea, em duas bases de dados eletrônicas (PubMed e Scopus). As palavras-chave utilizadas foram definidas conforme os termos MESH (*Medical Subject Headings*). A seguinte estratégia de busca foi utilizada para selecionar artigos: ("*Bone Density*" OR "*Bone and Bones*") AND ("*Obesity*" OR "*Obesity, Abdominal*" OR "*Overweight*") AND ("*Humans*") AND ("*Adult*") AND ("*Epidemiologic Studies*" OR "*Observational Study*") NOT ("*Clinical Study*" OR "*Case-Control Studies*" OR "*Clinical Trial*" OR "*Review*"). Somada a essa estratégia, outras palavras-chave foram combinadas para a seleção de estudos que avaliaram a relação entre massa óssea e biomarcadores associados ao excesso de peso corporal de interesse: inflamação ("*Inflammation*" OR "*Inflammation Mediators*" OR "*Cytokines*"), estresse oxidativo ("*Oxidative Stress*" OR "*Free Radicals*" OR "*Reactive Oxygen Species*") e microbiota intestinal ("*Gastrointestinal Microbiome*" OR "*Microbiota*"). A estratégia de busca não teve restrição de data, sendo incluídos artigos publicados em inglês. A última pesquisa foi realizada em 05 de junho de 2017. Foi realizada ainda a busca reversa dos artigos relevantes citados nos artigos selecionados.

### **Seleção dos estudos**

Foram incluídos estudos transversais que avaliaram o efeito de marcadores do excesso de peso supracitados na massa óssea em adultos (homens e/ou mulheres) saudáveis. Foram excluídos os estudos que envolveram a participação de crianças, adolescentes ou idosos; tabagistas e etilistas; atletas ou indivíduos com prática de atividade física intensa; em uso recente ou atual de suplementos (vitaminas ou minerais)

ou medicamentos reconhecidos por afetarem o metabolismo ósseo; indivíduos com doenças (diabéticos, dislipidêmicos, hipertensos); mulheres pós-menopausadas, em terapia de reposição hormonal ou irregulares quanto ao ciclo menstrual; e aqueles que apresentaram dados sobre frequência de fraturas como única variável referente à saúde óssea. Os critérios de inclusão/exclusão foram aplicados de forma independente em todos os estudos identificados.

### **Extração de dados**

Para cada artigo incluído, foram extraídas informações sobre autoria e ano de publicação, sexo e idade dos participantes, método utilizado para a avaliação da massa óssea, grupos de comparação e número amostral, IMC, variáveis de massa e microarquitetura óssea, além dos tipos de análises conduzidas e associações encontradas. Os autores dos artigos originais não foram contatados no caso de dados faltantes.

### **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Dez questões do *RTI Item Bank* (VISWANATHAN, BERKMAN, 2012) foram selecionadas e adaptadas para avaliar a qualidade de cada estudo incluído na revisão. As questões abordaram vieses de seleção, alocação, informação, ajuste, precisão e interpretação.

### **Análise dos dados**

Devido à heterogeneidade dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, optou-se pela análise descritiva de seus dados. Para facilitar as interpretações, as principais características e os resultados significantes dos estudos foram descritos em tabelas.

## **RESULTADOS**

### **Seleção dos estudos**

Foram identificados 321 estudos nas duas bases de dados pesquisadas, dos quais 17 corresponderam a estudos publicados em outras línguas e 18 corresponderam a artigos em duplicata. Dos 286 estudos restantes, foram excluídos 264 com base nas informações indicadas em seus títulos e resumos. Após a leitura completa dos 22

estudos que restaram, 6 preencheram os critérios de inclusão desta revisão sistemática. A maioria dos estudos identificados apresentou outros objetivos, ou seja, não avaliou o efeito de marcadores da obesidade na massa óssea em adultos saudáveis. Outros principais motivos de exclusão foram: inclusão de tabagistas; indivíduos com doenças; crianças, adolescentes e/ou idosos (**Figura 1**). Além disso, dois artigos relevantes foram identificados após a busca reversa, totalizando oito estudos incluídos na revisão sistemática.

### **Descrição dos estudos incluídos**

Os estudos incluídos na presente revisão continham dados de um total de 1260 adultos, dos quais 1088 eram mulheres (~86%). O tamanho amostral variou de 34 (BREDELLA et al., 2012) a 296 (DOUCHI et al., 2000) indivíduos. Nenhum estudo possuía amostra heterogênea quanto ao gênero e a maioria envolveu mulheres (BREDELLA et al., 2011; DOUCHI et al., 1997, 2000, SOWERS et al., 1991, 1992). Em dois estudos foram incluídos apenas indivíduos com sobrepeso e obesidade (BREDELLA et al., 2011, 2012), mas a maioria avaliou tanto eutróficos quanto indivíduos com excesso de peso corporal (DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003; RODRIGUES FILHO et al., 2016; SOWERS et al., 1991, 1992) (**Tabela 1**).

Para avaliar a massa óssea, dois estudos utilizaram a densitometria de fóton duplo (OPA) (SOWERS et al., 1991, 1992), cinco utilizaram a densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003; RODRIGUES FILHO et al., 2016) e um utilizou a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) (BREDELLA et al., 2011). Um dos estudos também avaliou dados de microarquitetura óssea, através da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) (BREDELLA et al., 2012). Quanto à localização geográfica, a maioria das pesquisas foi conduzida na América do Norte (Estados Unidos, n = 4) (BREDELLA et al., 2011, 2012, SOWERS et al., 1991, 1992) e as demais foram realizadas na Ásia (Japão, n = 3) (DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003) e na América do Sul (Brasil, n = 1) (RODRIGUES FILHO et al., 2016) (**Tabela 1**).

Os estudos incluídos nesta revisão são bastante heterogêneos quanto as variáveis de massa óssea estudadas, bem como os sítios de avaliação das mesmas. Todos incluíram dados sobre DMO, sendo esta avaliada na coluna (BREDELLA et al., 2011; DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003), no colo do fêmur (SOWERS et al., 1991, 1992), no triângulo de Ward (SOWERS et al., 1991), no trocânter (SOWERS et al., 1991), no

rádio (BREDELLA et al., 2012) e no corpo total (DOUCHI et al., 1997, 2003; RODRIGUES FILHO et al., 2016). Além da DMO, um estudo também avaliou o conteúdo mineral ósseo (CMO) dos membros superiores e inferiores e do tronco (RODRIGUES FILHO et al., 2016). Outro estudo também incluiu dados de microarquitetura óssea, como a DMO volumétrica trabecular (Dtrab), a espessura trabecular (Etrab) e o espaçamento entre as trabéculas (Strab) (BREDELLA et al., 2012) (**Tabela 1**).

Houve também heterogeneidade dos estudos quanto à definição dos grupos de comparação. Três estudos dividiram suas amostras em grupos: um em relação à mediana de tecido adiposo visceral (TAV) (BREDELLA et al., 2012); um quanto à classificação do estado nutricional, segundo o IMC (RODRIGUES FILHO et al., 2016); e outro agrupou seus indivíduos quanto às combinações dos tercís de massa magra e gordura corporal totais (SOWERS et al., 1992) (**Tabela 1**).

### **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Todos os estudos foram parcialmente claros quanto à descrição dos critérios de inclusão/exclusão de seus participantes (Questão 1). A maioria dos estudos não caracterizou o estado nutricional (eutrofia, sobrepeso e obesidade) da população estudada (DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003, SOWERS et al., 1991, 1992), outros não informaram se foram incluídos indivíduos saudáveis ou se aqueles diagnosticados com doenças foram excluídos (RODRIGUES FILHO et al., 2016; SOWERS et al., 1991, 1992) e um não indicou a faixa etária de interesse (DOUCHI et al., 2000). A descrição dos métodos utilizados para elegibilidade dos participantes (Questão 2) ou a indicação de realização do cálculo do tamanho amostral (Questão 4) não foi descrita em nenhum estudo. Além disso, foram escassos os estudos em que foram avaliados os efeitos de variáveis que podem afetar a massa óssea, como tabagismo (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 2000), alcoolismo (DOUCHI et al., 1997, 2000) e nível de atividade física (DOUCHI et al., 2000). Além disso, nenhum considerou o efeito da ingestão alimentar (Questão 8) (**Tabela 2**).

### **Resultados de cada estudo**

Homens acima da mediana de TAV apresentaram menor DMO, Dtrab e Etrab do rádio (BREDELLA et al., 2012). Outros pesquisadores também verificaram a ocorrência de menor massa óssea (CMO dos membros superiores) em homens obesos.

No entanto, eles também observaram que homens com excesso de peso corporal apresentaram maior DMO (corpo total) e CMO (tronco e membros inferiores) quando comparados aos eutróficos (RODRIGUES FILHO et al., 2016). Já em mulheres, foi observado aumento da DMO (colo do fêmur) do 1º ao 3º tercil de massa magra e do 1º ao 3º tercil de gordura corporal. Além disso, indivíduos com maior massa magra (3º tercil) apresentaram maior DMO quando comparados àqueles com menor massa magra (1º tercil), independente da quantidade de gordura corporal (1º ou 3º tercil) (SOWERS et al., 1992) (**Tabela 1**).

Foram constatadas associações positivas entre marcadores do excesso de peso corporal (peso, IMC e gordura corporal total) e de massa óssea na maioria dos estudos (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003; RODRIGUES FILHO et al., 2016; SOWERS et al., 1991, 1992). Também foram verificadas associações negativas quando variáveis relacionadas à distribuição de gordura corporal (TAV, gordura corporal dos membros superiores e inferiores) foram avaliadas (BREDELLA et al., 2011, 2012; RODRIGUES FILHO et al., 2016). No entanto, também foram verificadas associações diretas entre tecido adiposo abdominal total e número de trabéculas (BREDELLA et al., 2012), gordura corporal dos membros superiores e inferiores e CMO (RODRIGUES FILHO et al., 2016) (**Tabela 3**).

## **DISCUSSÃO**

### **Principais achados**

Pesquisadores têm sugerido possíveis explicações para identificar os mecanismos envolvidos na relação entre excesso de peso corporal e massa óssea (Figura 2). Acredita-se que essa seja uma relação de proteção do tipo mecânica, ou seja, a força exercida pelo peso corporal elevado estimula a osteogênese, independente da composição corporal (RODRIGUES FILHO et al., 2016). O tecido muscular parece ter papel fundamental nessa relação, uma vez que os resultados dos estudos incluídos na presente revisão indicaram associações positivas entre diferentes variáveis de massa magra e massa óssea em homens e mulheres (BREDELLA et al., 2011, 2012, DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003, SOWERS et al., 1991, 1992).

Para a maioria dos estudos selecionados, o tecido adiposo elevado também pode ser considerado como fator de proteção para a saúde óssea (DOUCHI et al., 1997, 2000; RODRIGUES FILHO et al., 2016; SOWERS et al., 1991, 1992). Além do estímulo

mecânico exercido pelo peso do tecido, acredita-se que o estrogênio produzido pelos adipócitos contribua para o crescimento e manutenção da homeostase dos ossos em ambos os gêneros (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 2000). No entanto, Rodrigues Filho et al. (2016) observaram resultados controversos ao investigarem o efeito da adiposidade na massa óssea. Associações positivas foram observadas entre a gordura corporal (total e de membros superiores e inferiores) e a massa óssea de indivíduos com sobrepeso, enquanto associações negativas foram encontradas quando as análises envolveram indivíduos obesos (RODRIGUES FILHO et al., 2016).

A relação entre compartimentos de gordura corporais específicos e massa óssea em adultos foi pouco explorada. Quando o efeito da gordura corporal central foi investigado, os estudos identificaram uma associação negativa entre gordura abdominal visceral e massa óssea, tanto em homens (BREDELLA et al., 2012) quanto em mulheres (BREDELLA et al., 2011).

O tecido adiposo produz e secreta substâncias capazes de atuar em outros tecidos, denominadas adipocinas. A expressão dessas substâncias é proporcional ao tamanho do depósito de tecido adiposo e varia conforme a região anatômica onde a gordura se deposita. Em especial, o tecido adiposo visceral é caracterizado por secretar maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias e, por isso, pode estar associado ao desenvolvimento de patologias (HERMSDORFF, MONTEIRO, 2004). Nesse sentido, acredita-se que o acúmulo de gordura na região visceral seja um fator de risco para massa óssea, devido à inflamação de baixo grau que estimula a diferenciação dos osteoclastos e suprime os osteoblastos (CHIN, IMA-NIRWANA, 2016). Pela estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão adotados na presente revisão, não identificamos estudos em que se avaliou o efeito da inflamação induzida pelo excesso de peso na saúde óssea.

O estresse oxidativo também tem sido apontado como um fator de risco para massa óssea (SHOELSON, HERRERO, NAAZ, 2007). Acredita-se que o excesso de peso altere o estado oxidativo do organismo por aumentar a necessidade metabólica do miocárdio, com conseqüente aumento do consumo de oxigênio. Assim, a produção de espécies reativas de oxigênio e hidrogênio se eleva, devido à maior respiração mitocondrial. Sugere-se ainda que o ganho de peso promova lesão celular progressiva. Com isso, espécies reativas são geradas devido à injúria celular que libera citocinas pró-inflamatórias (FRANÇA et al., 2013). Nesse sentido, estudos com o objetivo de avaliar

o efeito do estresse oxidativo induzido pelo excesso de peso na saúde óssea devem ser conduzidos.

De acordo com as estratégias de busca adotadas para a presente revisão, não identificamos estudos em que se avaliou o efeito da composição da microbiota de indivíduos com excesso de peso na massa óssea. Entretanto, acredita-se que a disbiose também seja um fator de risco para doenças osteoporóticas (HERNANDEZ et al., 2016).

O possível mecanismo envolvido na relação de risco entre microbiota e massa óssea parece estar associado à presença de uma maior proporção de bactérias do filo *Firmicutes* (gram-negativas) em relação à *Bacteroidetes* (gram-positivas) e à permeabilidade intestinal aumentada em indivíduos com excesso de peso (BRUN et al., 2006; LEY et al., 2006). Nessas condições, a translocação de compostos derivados de bactérias gram-negativas (lipopolissacarídeos) para a corrente sanguínea pode desencadear alterações na atividade das células responsáveis pela remodelação óssea (HERNANDEZ et al., 2016).

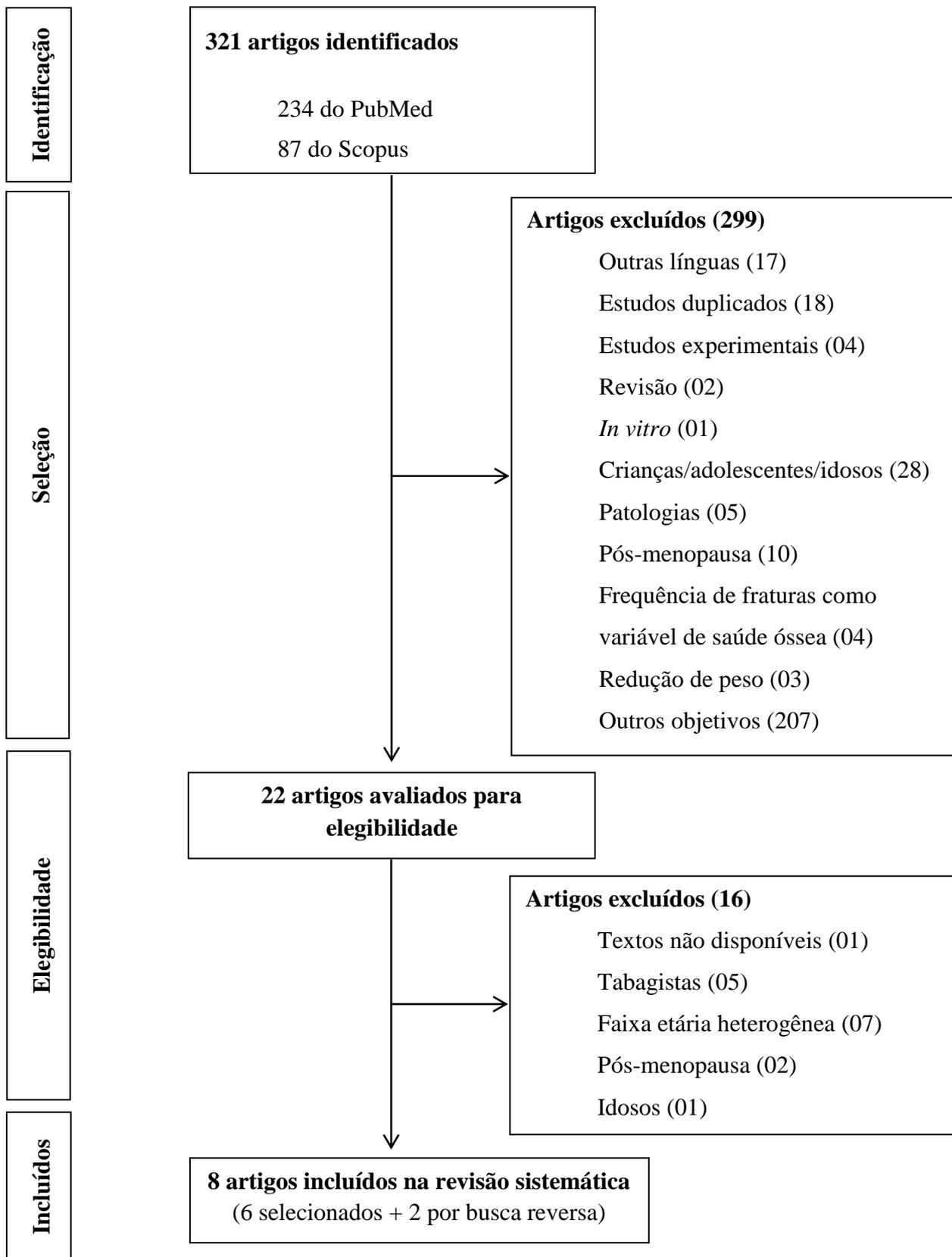
### **Limitações**

A natureza transversal dos estudos incluídos na presente revisão impede o estabelecimento de relações causais. A heterogeneidade quanto aos sítios de avaliação da massa óssea impediu a realização de meta-análise. As limitações também se referem à escassez de estudos que avaliaram variáveis que podem afetar a massa óssea, como tabagismo, alcoolismo e nível de atividade física. Além disso, nenhum estudo considerou o efeito da ingestão alimentar. No entanto, independentemente das limitações, os resultados analisados permitiram a identificação de possíveis mecanismos relacionados ao efeito do excesso de peso corporal na saúde óssea e podem ser a base para a condução de estudos futuros.

### **CONCLUSÕES**

Os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática indicaram que a composição corporal está associada à massa óssea de homens e mulheres. A massa magra e a gordura corporal elevadas parecem exercer papel de proteção para a saúde óssea. Entretanto, a gordura depositada na região visceral parece atuar como fator de risco nessa relação na população estudada.

O balanço entre a influencia do efeito desses fatores de proteção e de risco pode ser determinante para a qualidade da massa óssea e deve ser investigado. Devido à complexidade dos possíveis mecanismos envolvidos, fatores secundários ao excesso de peso corporal (inflamação, estresse oxidativo e disbiose) também devem ser objetos de estudo em pesquisas futuras.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

**Tabela 1.** Estudos em que se avaliou o efeito de biomarcadores do excesso de peso corporal na saúde óssea

Autor (ano)	Gênero	Idade (anos)	Avaliação da massa óssea	Grupos (n)	IMC	Massa ou microarquitetura óssea
Bredella <i>et al.</i> (2011)	Mulheres	35,9 ± 6,7	QCT	68 mulheres	36,7 ± 4,2	DMO trabecular da L4: 162,4 ± 33,0 Dtrab/Etrab / DMO do rádio:
Bredella <i>et al.</i> (2012)	Homens	33,8 ± 6,4	DEXA; HR-pQCT	< mediana TAV (17)	35,0 ± 5,6 <sup>a</sup>	229,8 ± 21,5 <sup>a</sup> / 0,085 ± 0,01 <sup>a</sup> / 0,73 ± 0,06 <sup>a</sup>
				> mediana TAV (17)	38,4 ± 5,6 <sup>a</sup>	206,0 ± 26,4 <sup>b</sup> / 0,076 ± 0,01 <sup>b</sup> / 0,68 ± 0,05 <sup>b</sup>
Douchi <i>et al.</i> (1997)	Mulheres	37,5 ± 9,5	DEXA	196 mulheres	22,6 ± 3,8	DMO da coluna/ DMO total: 1,06 ± 0,17/ 1,12 ± 0,07
Douchi <i>et al.</i> (2000)	Mulheres	39,8 ± 8,7	DEXA	296 mulheres	22,8 ± 4,6	DMO da coluna: 1,09 ± 0,16
Douchi <i>et al.</i> (2003)	Homens	33,1 ± 6,9	DEXA	93 homens	23,6 ± 2,3	DMO da coluna: 1,13 ± 0,14
Rodrigues Filho <i>et al.</i> (2016)	Homens	20,0 – 30,0 <sup>2</sup>	DEXA	Eutrófico (16)	22,6 ± 1,5 <sup>a</sup>	1,170 ± 0,05 <sup>a</sup> / 0,36 ± 0,05 <sup>a</sup> / 1,11 ± 0,12 <sup>a</sup> / 0,96 ± 0,11 <sup>a</sup>
				Sobrepeso (15)	27,2 ± 1,0 <sup>b</sup>	1,234 ± 0,05 <sup>b</sup> / 0,38 ± 0,02 <sup>a</sup> / 1,21 ± 0,12 <sup>a</sup> / 1,02 ± 0,10 <sup>a</sup>
				Obeso (14)	31,7 ± 1,3 <sup>c</sup>	1,253 ± 0,52 <sup>b</sup> / 0,30 ± 0,06 <sup>b</sup> / 1,29 ± 0,14 <sup>b</sup> / 1,08 ± 0,10 <sup>b</sup>
Sowers <i>et al.</i> (1991)	Mulheres	31,9 ± 5,1	OPA	282 mulheres	25,3 ± 6,0	DMO colo do fêmur/ Triângulo de Ward/ Trocânter: 0,95 ± 0,12/ 0,89 ± 0,15/ 0,79 ± 0,14
Sowers <i>et al.</i> (1992)	Mulheres	32,1 ± 4,8	OPA	<b>Combinações entre tercís de MM e GC:</b>		<b>DMO colo do fêmur</b>
				1 <sup>o</sup> MM/1 <sup>o</sup> GC (31) 1 <sup>o</sup> MM/2 <sup>o</sup> GC (37) 1 <sup>o</sup> MM/3 <sup>o</sup> GC (14) 2 <sup>o</sup> MM/1 <sup>o</sup> GC (28) 2 <sup>o</sup> MM/2 <sup>o</sup> GC (25) 2 <sup>o</sup> MM/3 <sup>o</sup> GC (28) 3 <sup>o</sup> MM/1 <sup>o</sup> GC (22) 3 <sup>o</sup> MM/2 <sup>o</sup> GC (20) 3 <sup>o</sup> MM/3 <sup>o</sup> GC (41)	25,3 ± 5,5	<b>Tercís de MM (aumento do 1<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup>):</b> 1 <sup>o</sup> = 0,90 ± 0,01/ 2 <sup>o</sup> = 0,95 ± 0,01/ 3 <sup>o</sup> = 1,02 ± 0,01 <sup>1</sup>  <b>Tercís de GC (aumento do 1<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup>):</b> 1 <sup>o</sup> = 0,95 ± 0,01/ 2 <sup>o</sup> = 0,93 ± 0,01/ 3 <sup>o</sup> = 0,99 ± 0,01 <sup>1</sup>  3 <sup>o</sup> MM/1 <sup>o</sup> GC: 1,01 <sup>a</sup> ou 3 <sup>o</sup> MM/3 <sup>o</sup> GC: 1,05 <sup>a</sup> 1 <sup>o</sup> MM/1 <sup>o</sup> GC: 0,91 <sup>b</sup> 1 <sup>o</sup> MM/3 <sup>o</sup> GC: 0,90 <sup>b</sup>

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou média ± erro padrão<sup>1</sup> ou valores mínimo e máximo<sup>2</sup>. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre grupos do mesmo estudo.

**DMO:** Densidade Mineral Óssea; **Dtrab:** Densidade Mineral Óssea volumétrica trabecular; **Etrab:** Espessura trabecular; **TAV:** Tecido adiposo visceral; **DEXA:** densitometria por dupla emissão de raios-X; **OPA:** Densitometria de fóton duplo; **QCT:** Tomografia computadorizada quantitativa; **HR-pQCT:** Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; **CMO:** Conteúdo Mineral Ósseo; **CMO MS:** Conteúdo Mineral Ósseo dos membros superiores; **CMO MI:** Conteúdo Mineral Ósseo dos membros inferiores; **GC:** Gordura corporal; **MM:** Massa magra.

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade de cada estudo incluído na revisão sistemática

Autor (ano)	Questões									
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Bredella <i>et al.</i> (2011)	P	?	x	?	x	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Bredella <i>et al.</i> (2012)	P	?	Sim	?*	Sim	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Douchi <i>et al.</i> (1997)	P	?	x	?	x	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Douchi <i>et al.</i> (2000)	P	?	x	?	x	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Douchi <i>et al.</i> (2003)	P	?	x	?	x	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Rodrigues Filho <i>et al.</i> (2016)	P	?	Sim	?	Sim	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Sowers <i>et al.</i> (1991)	P	?	x	?	x	Sim	Sim	P	Sim	Sim
Sowers <i>et al.</i> (1992)	P	?	Sim	?	Sim	Sim	Sim	P	Sim	Sim

P: Parcialmente; ?: Sem informações; x: Não se aplica. \*Cálculo do poder do estudo.

Os critérios de inclusão/exclusão (1) foram claramente definidos? (2) foram avaliados por métodos confiáveis? (3) foram aplicados em todos os participantes dos grupos de comparação?; (4) O tamanho amostral era adequado?; (5) Os grupos de comparação são adequados?; (6) A massa óssea e (7) a composição corporal foram avaliadas por métodos confiáveis?; (8) Variáveis de confusão (nível de atividade física, tabagismo, alcoolismo, ingestão de cálcio) foram consideradas na metodologia do estudo e/ou das análises estatísticas? (9) Os testes estatísticos utilizados foram adequados? (10) Apesar das limitações, os resultados foram coerentes?

**Tabela 3.** Variáveis que se associaram significativamente com a massa óssea em cada estudo incluído na revisão sistemática

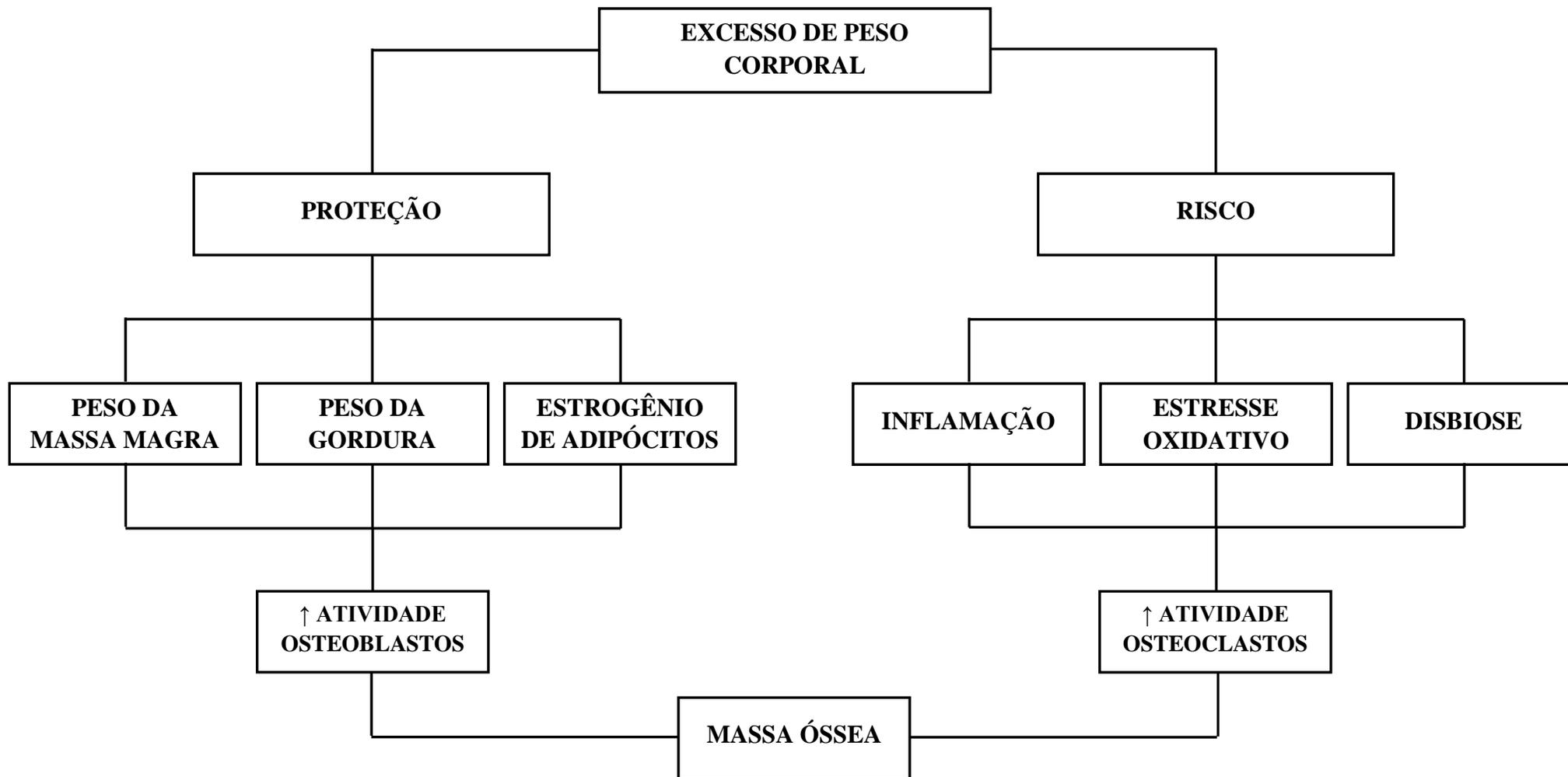
Autor (ano)	Tipo de análise	Associações
Bredella <i>et al.</i> (2011)	Correlação de <i>Spearman</i>	↓ TAV (r = -0,42) e DMO trabecular da L4 ↑ AST do músculo da coxa (r = 0,42) e DMO trabecular da L4
	Regressão Multivariada	↓ TAV (?) e DMO trabecular da L4 ↑ AST do músculo da coxa (?) e DMO trabecular da L4
Bredella <i>et al.</i> (2012)	Regressão multivariada	↑ Músculo da coxa (r = 0,45), paravertebral (r = 0,44) e DMO da coluna ↑ IMC (r = 0,39), TAT (r = 0,36), músculo da coxa (r = 0,39) e Ntrab ↓ IMC (r = -0,40), TAT (r = -0,37), TAV (r = -0,50) e Etrab ↓ IMC (r = -0,34), músculo da coxa (r = -0,40) e Strab ↓ TAV (r = -0,36) e Dtrab
Douchi <i>et al.</i> (1997)	Correlação de <i>Pearson</i>	↑ Peso (r = 0,40), IMC (r = 0,32), MM total (r = 0,47), GC total (r = 0,31) e DMO da coluna ↑ Peso (r = 0,35), MM total (r = 0,39), GC total (r = 0,23) e DMO total
	Regressão multivariada	↑ MM total (R <sup>2</sup> = 0,22) e DMO da coluna ↑ MM total (R <sup>2</sup> = 0,15) e DMO total
Douchi <i>et al.</i> (2000)	Regressão univariada	↑ Peso (r = 0,269), IMC (r = 0,177), GC total (r = 0,182), MM total (r = 0,274) e DMO da coluna
	Regressão multivariada	↑ MM total (R <sup>2</sup> = 0,075) e DMO da coluna
Douchi <i>et al.</i> (2003)	Correlação de <i>Pearson</i>	↑ peso (r = 0,24), MM (r = 0,38) e DMO da coluna ↑ peso (r = 0,315), IMC (r = 0,306), MM (r = 0,56) e DMO total
Rodrigues Filho <i>et al.</i> (2016)	Correlação de <i>Pearson</i>	<b>Eutrófico + Sobrepeso + Obeso:</b> ↑ GC total (r = 0,512), GC MS (r = 0,512), GC MI (r = 0,438) e DMO total ↑ GC total (r = 0,359), GC MS (r = 0,384), GC MI (r = 0,378) e CMO MI ↓ GC MS (r = -0,585), GC MI (r = -0,544) e CMO MS
		<b>Eutrófico:</b> ↓ GC MS (r = -0,599) e CMO MS
		<b>Sobrepeso:</b> ↑ GC total (r = 0,680), GC MS (r = 0,603), GC MI (r = 0,632) e DMO total
		<b>Obeso:</b> ↓ GC total (r = -0,892), GC MS (r = -0,869), GC MI (r = -0,731) e CMO MS

↑: associação direta ou positiva; ↓: associação inversa ou negativa; **AST:** Área de secção transversal; **DMO:** Densidade Mineral Óssea; **Ntrab:** Número de trabéculas; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **TAT:** Tecido adiposo abdominal total; **Etrab:** Espessura trabecular; TAV: Tecido adiposo visceral; **Strab:** Separação trabecular; **Dtrab:** Densidade Mineral Óssea volumétrica trabecular; **MM:** Massa magra; **GC:** Gordura corporal; **GC MS:** Gordura corporal dos membros superiores; **GC MI:** Gordura corporal dos membros inferiores; **CMO MI:** Conteúdo Mineral Ósseo dos membros inferiores; **CMO MS:** Conteúdo Mineral Ósseo dos membros superiores.

**Tabela 3.** Continuação

<b>Autor (ano)</b>	<b>Tipo de análise</b>	<b>Associações</b>
Sowers <i>et al.</i> (1991)	Correlação de <i>Pearson</i>	↑ Peso (r = 0,42), PB (r = 0,36), DCT (r = 0,25), MLG (r = 0,22), GC (r = 0,22) e DMO colo do fêmur ↑ Peso (r = 0,34), PB (r = 0,27), DCT (r = 0,17), MLG (r = 0,15), GC (r = 0,17) e DMO triângulo de <i>Ward</i> ↑ Peso (r = 0,44), PB (r = 0,38), DCT (r = 0,28), MLG (r = 0,15), GC (r = 0,27) e DMO trocânter
Sowers <i>et al.</i> (1992)	Correlação ( <i>Pearson</i> ou <i>Spearman</i> ?)	<b>Incluiu os indivíduos de todos os grupos:</b> ↑ MM (r = 0,42), GC (r = 0,27) e DMO colo do fêmur

↑: associação direta ou positiva; ↓: associação inversa ou negativa; **DMO**: Densidade Mineral Óssea; **PB**: Perímetro do braço; **DCT**: Dobra cutânea tricipital; **MLG**: Massa livre de gordura; **GC**: Gordura corporal; **MM**: Massa magra.



**Figura 2.** Possíveis mecanismos envolvidos na relação entre biomarcadores associados ao excesso de peso corporal e saúde óssea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BREDELLA, M. A. et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. **Bone**, v. 48, n. 4, p. 748–754, abr. 2011.

BREDELLA, M. A. et al. Determinants of Bone Microarchitecture and Mechanical Properties in Obese Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 4115–4122, nov. 2012.

BRUN, P. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 292, n. 2, p. G518–G525, 5 out. 2006.

CHIN, K. Y.; IMA-NIRWANA, S. Olives and Bone: A Green Osteoporosis Prevention Option. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 8, p. 755, 26 jul. 2016.

COSTA, A. L. D. et al. Osteoporose na atenção primária: uma oportunidade para abordar os fatores de risco. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 111–116, mar. 2016.

DENNISON, E. M. et al. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. **QJM**, v. 100, n. 5, p. 297–303, 27 mar. 2007.

DOUCHI, T. et al. The effect of body composition on bone density in pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 27, n. 1, p. 55–60, 1997.

DOUCHI, T. et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 34, n. 3, p. 261–266, 2000.

DOUCHI, T. et al. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 21, n. 1, p. 17–21, 2003.

ECKSTEIN, N. et al. Association between Metabolic Syndrome and Bone Mineral Density - Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). **Gerontology**, v. 62, n. 3, p. 337–344, 29 jan. 2016.

FRANÇA, B. K. et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 20, n. 5, p. 199–206, set. 2013.

HEREDIA, F. P.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 332–338, maio 2012.

HERMSDORFF, H. H.; MONTEIRO, J. B. Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 803–811, 2004.

HERNANDEZ, C. J. et al. Links between the microbiome and bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 9, p. 1638–1646, 2016.

HOY, C. L.; MACDONALD, H. M.; MCKAY, H. A. How Does Bone Quality Differ Between Healthy-weight and Overweight Adolescents and Young Adults? **Clinical Orthopaedics and Related Research®**, v. 471, n. 4, p. 1214–1225, abr. 2013.

LEE, S. H. et al. Association Between Metabolic Syndrome and Incident Fractures in Korean Men: A 3-Year Follow-Up Observational Study Using National Health Insurance Claims Data. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 5, p. 1615–1622, maio 2014.

LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022–1023, 21 dez. 2006.

MOAYYERI, A. et al. Body fat mass is a predictor of risk of osteoporotic fractures in women but not in men: a prospective population study: Fat mass and fracture risk in the elderly. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, n. 5, p. 472–480, maio 2012.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

PREMAOR, M. O. et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 8, p. 1771–1777, 2013.

RODRIGUES FILHO, E. DE A. et al. Relation between body composition and bone mineral density in young undergraduate students with different nutritional status. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 12–17, mar. 2016.

ROSEN, C. J.; KLIBANSKI, A. Bone, Fat, and Body Composition: Evolving Concepts in the Pathogenesis of Osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 5, p. 409–414, maio 2009.

SHAPSES, S. A.; POP, L. C.; WANG, Y. Obesity is a concern for bone health with aging. **Nutrition Research**, v. 39, p. 1–13, mar. 2017.

SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169–2180, maio 2007.

SOTUNDE, O. F. et al. Lean mass appears to be more strongly associated with bone health than fat mass in urban black South African women. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 6, p. 628, 2015.

SOWERS, M. et al. Body composition, age and femoral bone mass of young adult women. **Annals of epidemiology**, v. 1, n. 3, p. 245–254, 1991.

SOWERS, M. R. et al. Joint influence of fat and lean body composition compartments on femoral bone mineral density in premenopausal women. **American journal of epidemiology**, v. 136, n. 3, p. 257–265, 1992.

TARIQ, S.; TARIQ, S.; LONE, K. P. Relationship of anthropometric measures with bone mineral density in postmenopausal non-osteoporotic, osteopenic and osteoporotic women. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 67, n. 4, p. 590, 2017.

VISWANATHAN, M.; BERKMAN, N. D. Development of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 65, n. 2, p. 163–178, fev. 2012.

YANG, S.; SHEN, X. Association and relative importance of multiple obesity measures with bone mineral density: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. **Archives of Osteoporosis**, v. 10, n. 1, dez. 2015.

ZHANG, P. et al. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 337–343, 1 fev. 2015.

## CAPÍTULO 2

### **Excesso de gordura corporal e densidade mineral óssea em adultos com excesso de peso**

#### **RESUMO**

Evidências científicas apontam que a obesidade exerce efeito protetor sobre a densidade mineral óssea (DMO), mas os resultados de estudos epidemiológicos são controversos e inconclusivos. A resistência insulínica (RI) é uma das principais alterações metabólicas relacionadas ao excesso de peso corporal que predispõe a desordens ósseas. Os objetivos do presente estudo foram avaliar a associação entre o excesso de gordura corporal e a RI com a saúde óssea. Cento e cinquenta e nove adultos (60 homens e 99 mulheres) com excesso de peso (índice de massa corporal - IMC de 25,2 a 38,1 kg/m<sup>2</sup>) participaram desse estudo transversal. A DMO e a composição corporal foram avaliadas por densitometria por dupla emissão de raios-X. Os marcadores bioquímicos foram determinados por métodos de referência, após 12 horas de jejum. O índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR foi calculado para avaliar a RI. A ingestão alimentar habitual foi estimada por meio de questionário quantitativo de frequência alimentar validado. A gordura corporal total ( $\beta = 0,0048$ ; IC 95% = 0,0018 – 0,0077), troncular ( $\beta = 0,0093$ ; IC 95% = 0,0043 – 0,0143), androide ( $\beta = 0,0292$ ; IC 95% = 0,0006 – 0,0578) e ginoide ( $\beta = 0,0196$ ; IC 95% = 0,0046 – 0,0347) associaram-se positivamente a DMO do fêmur total após ajustes. Também foram verificadas associações positivas entre os compartimentos de gordura corporal e a DMO do colo femoral, mas o efeito protetor da gordura androide ( $\beta = 0,0311$ ; IC 95% = 0,0011 – 0,0610) foi observado somente após a exclusão dos efeitos da RI no modelo linear multivariado. Análises adicionais demonstraram que indivíduos com excesso de gordura androide possuíam maior RI ( $r^2 = 0,373$ ;  $P < 0,001$ ) e o aumento da RI se associou à menor DMO do colo femoral. O excesso de gordura corporal esteve associado ao aumento da DMO, mas os efeitos da RI prejudicaram tal relação em adultos com excesso de peso.

**Palavras-chave:** Excesso de gordura corporal; Densidade mineral óssea; Resistência insulínica.

## Excess body fat and bone mineral density in overweight adults

### ABSTRACT

Scientific evidences indicate that obesity plays a protective effect on bone mineral density (BMD), but results of epidemiological studies are controversial and inconclusive. Insulin resistance is one of the major metabolic disorders related to excess body weight that predisposes bone disorders. The objectives of the present study were to evaluate the association between excess of body fat and insulin resistance (IR) with bone health. One hundred and fifty nine (60 men and 99 women) overweight (body mass index - BMI of 25.2 to 38.1 kg/m<sup>2</sup>) adults participated in this cross-sectional study. BMD and body composition were assessed by X-ray dual density densitometry. Biochemical markers were assessed by reference methods after fasting of 12 hours. IR was assessed by calculating the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index. The habitual food intake was estimated using a validated quantitative food frequency questionnaire. The total body fat ( $\beta = 0.0048$ , 95% CI = 0.0018 – 0.0077), trunk ( $\beta = 0.0093$ , 95% CI = 0.0043 – 0.0143), android ( $\beta = 0.0292$ , 95% CI = 0.0006 – 0.0578) and gynoid ( $\beta = 0.0196$ , 95% CI = 0.0046 – 0.0347) were positively associated with total femoral BMD after adjustments. Positive associations were also verified between body fat compartments and femoral neck BMD, but the protective effect of android fat ( $\beta = 0.0311$ , 95% CI = 0.0011 – 0.0610) was observed only after exclusion of IR effects in the multivariate linear model. Additional analyzes showed that individuals with excess of android fat had higher IR ( $r^2 = 0.373$ ;  $P < 0.001$ ) and increased IR was associated with lower femoral neck BMD. Excess of body fat was associated with increased BMD, but the effects of IR impaired such relationship in overweight adults.

**Key words:** Excess body fat; Bone mineral density; Insulin resistance.

## INTRODUÇÃO

A osteoporose representa um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, devido à alta prevalência da morbimortalidade decorrente das fraturas osteoporóticas (MAZOCCO, CHAGAS, 2016; MIGLIACCIO et al., 2014). Cerca de um a cada três homens e uma a cada duas mulheres acima dos 50 anos de idade sofrem as consequências de, pelo menos, uma fratura associada à osteoporose. Acredita-se que tais estimativas se agravarão, devido ao aumento da expectativa de vida da população (NGUYEN, EISMAN, 2017).

Sugere-se que o aumento do peso corporal favoreça o aumento da densidade mineral óssea (DMO) (DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003). Tais evidências são sustentadas pela crença de que o peso aumenta o impacto mecânico sobre o tecido ósseo, resultando em estímulos físicos para a síntese desse tecido, de modo a promover a sustentação dessa maior carga (RODRIGUES FILHO et al., 2016). Entretanto, os efeitos do excesso de gordura corporal, sobretudo a visceral, sobre a saúde óssea ainda não estão bem estabelecidos (BREDELLA et al., 2011, 2012). O excesso de gordura corporal normalmente é acompanhado por alterações metabólicas como a resistência insulínica, que têm sido associadas a prejuízos na capacidade da matriz orgânica óssea de se ligar a minerais, a fim de lhe conferir sustentação (MOREIRA, BARRETO, DEMPSTER, 2015).

Os estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre obesidade e saúde óssea em adultos saudáveis são escassos (BREDELLA et al., 2011, 2012, DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003; RODRIGUES FILHO et al., 2016; SOWERS et al., 1991, 1992). Os efeitos biomecânicos da gordura corporal elevada nessa população não estão bem compreendidos, uma vez que na maioria dos estudos foram utilizados marcadores imperfeitos da adiposidade (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 1997, 2000, 2003; SOWERS et al., 1991). Além disso, a influência das alterações metabólicas associadas ao excesso de peso não foi considerada nesses estudos.

Considerando o aumento da expectativa de vida da população, o aumento da prevalência da obesidade e o fato de que a prevalência de osteoporose cresce na medida em que a população envelhece, torna-se necessária a identificação de fatores de risco associados à qualidade da massa óssea e à identificação precoce de indivíduos em risco de desenvolver doenças osteoporóticas (MAZOCCO, CHAGAS, 2016). Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar se o excesso de gordura corporal exerce

efeito protetor sobre a saúde óssea, devido ao aumento da carga mecânica, e se a resistência insulínica relacionada ao excesso de gordura corporal compromete essa relação em adultos com excesso de peso corporal.

## **METODOLOGIA**

### **Participantes**

Os participantes foram recrutados por meio de anúncios em meios eletrônicos, panfletos e cartazes. Os critérios de inclusão adotados foram: homens e mulheres de 20 a 59 anos de idade, índice de massa corporal - IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2000), excesso de gordura corporal (>20% para homens e >30% para mulheres) (BRAY et al., 1998), nível de atividade física e peso corporal estáveis (variação inferior a 5kg) nos últimos três meses, não estar seguindo dieta para emagrecimento (IOM, 2002) e sem diagnóstico de doenças crônicas, além do excesso de peso corporal. Foram excluídos tabagistas e ex-tabagistas, etilistas (consumo superior a 30g de álcool/dia para homens e consumo superior a 15g de álcool/dia para mulheres) (SBC, 2007), indivíduos que praticavam atividades físicas vigorosas (AINSWORTH et al., 2000), em uso de medicamentos reconhecidos por afetarem as variáveis avaliadas no estudo, com histórico ou doenças cardiovasculares, problemas renais, diabetes, hipertensão arterial, doenças hepáticas e gastrointestinais, transtornos e alergias alimentares; além de gestantes, lactantes e mulheres que relataram irregularidade menstrual (fluxo e/ou data) nos últimos 3 meses.

### **Delineamento experimental**

Trata-se de um estudo transversal onde os voluntários compareceram ao laboratório após jejum noturno de 12 horas. Foram realizadas avaliações da massa óssea, antropométricas (peso, estatura e perímetro da cintura), de composição corporal (gordura corporal e massa magra total, do tronco, androide e ginoide), além da concentração de marcadores bioquímicos (glicose e insulina). Também foram avaliadas a resistência insulínica e a ingestão alimentar habitual.

### **Massa óssea**

A massa óssea foi avaliada pela densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA, modelo H8610FE *Prodigy Advance*, *General Electric Medical Systems*). Foram coletados dados de DMO da coluna, do colo femoral e do fêmur total, cujos resultados

foram expressos em  $\text{g/cm}^2$  (gramas de tecido mineral por área). As avaliações foram realizadas por um operador de densitômetro capacitado, o qual posicionou os voluntários de forma alinhada no centro da mesa de exame e os orientou a permanecerem com a coluna e as pernas imóveis e os braços ao lado do corpo durante a avaliação. Para a aquisição da medida da coluna lombar, foram incluídas as vértebras L1 até L4. Quanto à aquisição do fêmur, foi efetuada a rotação interna de cerca de  $15^\circ$  do membro inferior examinado, fixando o pé no posicionamento próprio, a fim de ocultar o pequeno trocânter e expor a maior porção do colo femoral (ANIJAR, 2003).

### **Antropometria e composição corporal**

Todas as avaliações antropométricas foram conduzidas de acordo com as recomendações de Vasques et al. (2010). O peso dos voluntários foi aferido em balança eletrônica do tipo plataforma da marca Toledo (capacidade de 150 kg, precisão de 50 g) com os indivíduos descalços e trajando roupas leves. A estatura foi aferida utilizando estadiômetro de parede (escala de 0 a 220 cm, precisão de 0,1cm). O IMC foi calculado a partir da relação  $\text{peso (kg)} / [\text{altura(m)}]^2$  (WHO, 2000). O perímetro da cintura (ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela) foi aferido utilizando uma fita métrica flexível e inelástica. Perímetros da cintura  $\geq 90$  cm para homens e  $\geq 80$  cm para mulheres foram classificados como alterados (ABESO, 2009).

Além da massa óssea, o DEXA também foi utilizado para a avaliação de outros marcadores de composição corporal. Foram coletados dados de gordura corporal e massa magra (total, do tronco, androide e ginoide). Os participantes foram orientados a não fazerem uso de diuréticos nos sete dias anteriores à realização do exame, não realizarem exercício físico intenso ou ingerirem bebidas/alimentos ricos em cafeína no dia anterior ao teste, não ingerirem bebida alcoólica nos dois dias anteriores ao dia da avaliação, não ingerirem alimentos ou água nas últimas doze horas e não terem acúmulo de urina na bexiga para a verificação da composição corporal.

### **Marcadores bioquímicos**

O sangue venoso foi coletado da fosse cúbica dos voluntários em tubos coletores a vácuo, após 12 horas de jejum. Imediatamente após a coleta, o sangue foi centrifugado a 3500 rpm, por 15 minutos, sob a temperatura de  $4^\circ\text{C}$ . As amostras de soro foram separadas e armazenadas a  $-80^\circ\text{C}$  até o momento da condução das análises.

As alíquotas de soro foram coletadas para as análises de glicose e insulina, segundo orientações do laboratório responsável pelas análises. Foram adotados métodos enzimáticos-colorimétricos (glicose) e de eletroquimioluminescência (insulina) para essas análises. A resistência insulínica foi calculada pelo índice HOMA-IR, conforme a seguinte equação:  $HOMA-IR = Glicemia \text{ (mMol)} \times Insulina \text{ (uU/mL)} \div 22,5$  (MATTHEWS et al., 1985). Os voluntários que apresentaram valores de HOMA-IR >2,71 foram classificados como resistentes à insulina (GELONEZE et al., 2006).

### **Ingestão alimentar habitual**

A ingestão alimentar habitual foi avaliada através do Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar - QQFA validado por Ribeiro et al. (2006). Para cada item do questionário, os participantes informaram a frequência média de consumo habitual (diária, semanal ou mensal) relativa aos últimos seis meses e o tamanho da porção ingerida (medida caseira pequena, média ou grande). Para isso, um álbum fotográfico contendo fotos de diferentes porções foi utilizado no intuito de melhorar a qualidade da informação coletada (MONTEIRO et al., 2007). As medidas caseiras dos alimentos foram convertidas em gramas ou mililitros e a ingestão calórica, de macronutrientes (carboidrato, proteína, lipídio), fibras e micronutrientes (cálcio, fósforo, magnésio, manganês, ferro, sódio, potássio, cobre, zinco, retinol, tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina e vitamina C) foram analisadas com o auxílio de tabelas de composição de alimentos (IBGE, 2010; TACO, 2011; USDA, 2005). Os dados foram expressos em média ou mediana de ingestão habitual diária.

### **Análises estatísticas**

A distribuição das variáveis foi determinada pelo cálculo do coeficiente de assimetria (Skewness). Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão – DP ou mediana (intervalo interquartilico: 25 – 75%). A amostra foi subdividida de acordo com a mediana de percentual de gordura corporal total, de maneira individualizada por gênero.

Para comparar os dados de massa óssea, antropométricos, de composição corporal, bioquímicos e dietéticos entre os grupos de indivíduos abaixo e acima da mediana de percentual de gordura corporal total, foi utilizado o teste t *Student* ou *Mann-Whitney* para duas médias independentes. Para avaliar a associação da DMO com a gordura corporal total, troncular, androide e ginoide, foram realizadas regressões lineares

múltiplas ajustadas por sexo, idade e ingestão habitual de cálcio e potássio. O HOMA-IR foi adicionado aos modelos para detectar a influencia dessa variável nas associações supracitadas. Foi avaliada ainda a relação entre HOMA-IR e gordura abdominal pelo teste de correlação de *Spearman*. As análises foram conduzidas utilizando o *software* STATA versão 13.0 (StataCorp., College Station, TX, USA) e foi adotado um nível de significância de 5%.

### **Aspectos éticos**

Os procedimentos descritos neste artigo estão de acordo com a Resolução CNS/466 de 2012, que trata dos princípios éticos em pesquisa. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CAAE 58027316.6.0000.5153). Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes de iniciarem a participação no estudo. Após a participação, os resultados das avaliações de cada voluntário foram transmitidos de maneira individualizada.

## **RESULTADOS**

### **Participantes**

Cento e cinquenta e nove indivíduos (60 homens e 99 mulheres) de 20 a 50 anos de idade foram incluídos no estudo. O IMC variou de 25,2 a 38,1 kg/m<sup>2</sup>, sendo 94 (59,1%) indivíduos com sobrepeso, 59 (37,1%) com obesidade grau I e 6 (3,8%) com obesidade grau II. Verificou-se que 95% (n = 57) dos homens e todas as mulheres possuíam perímetro da cintura elevado. A maioria dos participantes (n = 141) era normoglicêmica, 18 (11,3%) foram classificados como pré-diabéticos e 42 (26,4%) eram resistentes à insulina. Além disso, seis mulheres foram diagnosticadas com osteopenia.

### **Características dos participantes de acordo com a gordura corporal**

A análise das características dos participantes da pesquisa revelou que indivíduos acima da mediana de percentual de gordura corporal apresentaram maior peso corporal, IMC, perímetro da cintura, gordura corporal (total, troncular, androide e ginoide), além de maior insulinemia e HOMA-IR quando comparados àqueles abaixo da mediana. Os grupos eram semelhantes quanto à estatura, aos marcadores de massa óssea e de massa

magra e quanto à ingestão habitual diária de calorias, de macro e micronutrientes (**Tabela 1 e Tabela suplementar 1**).

### **Adiposidade e DMO**

Pelas análises de Regressão Linear Múltipla, evidenciamos associações positivas entre o peso de gordura corporal total, do tronco e ginoide e a DMO do colo do fêmur e do fêmur total mesmo após ajustes (**Tabelas 2 e 3**). A gordura androide associou-se positivamente à DMO do fêmur total em ambos os modelos estatísticos (**Tabela 3**). Porém, quando a DMO do colo femoral foi avaliada, houve associação positiva significativa apenas após a inclusão do HOMA-IR como ajuste no modelo (**Tabela 2**). De modo a melhor explorar a relação existente entre HOMA-IR e gordura androide, foram feitas análises de correlação adicionais e essas indicaram uma correlação positiva significativa entre as variáveis (**Figura 1**). Nenhuma associação significativa foi verificada entre os compartimentos de gordura corporal e a DMO da coluna (**Tabela suplementar 2**).

### **HOMA-IR e DMO**

Interessantemente, apesar das associações positivas entre os diferentes compartimentos de gordura corporal e a DMO, foram observadas associações negativas entre o HOMA-IR e a DMO do colo femoral no grupo de indivíduos acima da mediana de percentual de gordura corporal total. Essas relações foram independentes das variações de sexo, idade e ingestão habitual de cálcio e fósforo e permaneceram mesmo após ajustes adicionais por diferentes compartimentos de gordura corporal (**Tabela 4**). Nenhuma associação significativa foi constatada entre o índice HOMA-IR e a DMO da coluna ou do fêmur total (**Tabelas suplementares 3 e 4**).

### **DISCUSSÃO**

Nesse estudo, nós investigamos as relações entre adiposidade, alterações metabólicas da obesidade e saúde óssea em indivíduos adultos com excesso de peso corporal. Nossos resultados demonstraram o efeito protetor da gordura corporal total sobre a saúde óssea avaliada no colo do fêmur. A associação protetora entre adiposidade e DMO do colo do fêmur se manteve quando avaliamos todos os compartimentos de gordura corporal de maneira individualizada, exceto a gordura androide. Análises adicionais demonstraram que indivíduos com excesso de gordura androide possuíam

maior resistência insulínica e o aumento da resistência insulínica esteve associado à menor DMO. O efeito protetor da gordura androide e DMO femoral somente foi evidenciado após a exclusão dos efeitos da resistência insulínica por meio de regressão linear múltipla.

O efeito protetor do peso corporal e/ou do IMC elevados sobre a saúde óssea também foi observado em outros estudos epidemiológicos conduzidos em adultos saudáveis (BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 2003; SOWERS et al., 1991). Ao avaliar a relação entre IMC e massa óssea em homens, Rodrigues Filho et al. (2016) observaram maior DMO total em indivíduos com sobrepeso e obesidade comparado aos eutróficos. Esses autores observaram ainda maior conteúdo mineral ósseo (CMO) dos membros inferiores e do tronco em homens obesos quando comparados aos eutróficos e àqueles com sobrepeso (RODRIGUES FILHO et al., 2016). Estudos semelhantes evidenciaram que o peso e o IMC se correlacionaram positivamente à saúde óssea em mulheres (DOUCHI et al., 1997, 2000). Apesar das evidências supracitadas, a categorização das populações de acordo com indicadores imprecisos de gordura corporal, como peso e IMC, pode dificultar a vinculação dos resultados obtidos à adiposidade. Em nosso estudo, a amostra foi subdividida de acordo com a mediana de percentual de gordura corporal total, individualizada por sexo, e as análises de regressão foram baseadas em dados de gordura corporal obtidos por meio de DEXA, aumentando a confiabilidade dos resultados e facilitando sua interpretação.

Sugere-se que o estresse mecânico exercido pelo peso corporal elevado esteja relacionado à maior massa óssea devido à propriedade piezoelétrica dos ossos. Quando o tecido ósseo é submetido a uma sobrecarga mecânica, os canais iônicos das células ósseas são ativados, resultando em acúmulo de carga elétrica negativa nas áreas de compressão e de carga elétrica positiva nas áreas de tração. Assim, as diferenças de potencial elétrico geradas estimulam as células osteoblásticas a depositarem minerais nos pontos de estresse (CADORE, BRENTANO, KRUEL, 2005; GUSMÃO, BELANGERO, 2009). O colo do fêmur é considerado um dos principais receptores dos impactos mecânicos em indivíduos com excesso de peso corporal (LEWIN et al., 1997). Desse modo, é possível que tal mecanismo esteja envolvido no efeito protetor evidenciado em nosso estudo, uma vez que as relações positivas foram observadas no colo femoral e não na coluna.

Além dos efeitos mecânicos, tem sido sugerido o efeito protetor de origem endócrina do tecido adiposo sobre a massa óssea. O estrogênio produzido pelos adipócitos pode contribuir estimulando o crescimento e a manutenção do tecido ósseo

(BREDELLA et al., 2012; DOUCHI et al., 2000). Na obesidade, a produção de hormônios esteroides sexuais encontra-se aumentada, uma vez que o tecido adiposo possui capacidade de metabolização desses hormônios tanto em mulheres quanto em homens (WAJCHENBERG, 2000).

Os resultados de estudos que investigaram os efeitos da gordura central sobre a saúde óssea demonstraram uma associação negativa entre gordura abdominal visceral e massa óssea em homens (BREDELLA et al., 2012) e em mulheres (BREDELLA et al., 2011). Tais efeitos deletérios foram atribuídos às alterações metabólicas prejudiciais decorrentes do acúmulo desse tipo de gordura no organismo. A resistência insulínica tem sido descrita como uma das principais alterações metabólicas que predispõe a desordens ósseas (TONKS et al., 2017). A relação entre a resistência insulínica e a saúde óssea foi investigada por alguns pesquisadores (PARK et al., 2016; SHIN et al., 2014; VERROKEN et al., 2016). Tais resultados corroboram com os obtidos no presente estudo, uma vez que observamos associações negativas entre o HOMA-IR e a DMO do colo femoral no grupo de indivíduos acima da mediana de percentual de gordura corporal total, independente do sexo, idade, ingestão habitual de cálcio e fósforo e até mesmo após ajustes adicionais por diferentes compartimentos de gordura corporal.

Possíveis mecanismos são sugeridos no meio científico para justificar a associação inversa entre resistência insulínica e massa óssea. Os osteoblastos são as células responsáveis pela síntese óssea e, por possuírem receptores de insulina, o comprometimento da sinalização insulínica pode resultar em redução de massa óssea (CHOO et al., 2017). A diminuição da proliferação e da sobrevivência de osteoblastos via comprometimento da sinalização insulínica foi evidenciada após a indução dietética da resistência à insulina em ratos. Os animais também apresentaram osteoporose mandibular (PRAMOJANEE et al., 2013).

Sugere-se ainda que a resistência insulínica atue de maneira indireta sobre a massa óssea pela ativação de vias inflamatórias. A hiperglicemia decorrente da resistência insulínica aumenta as concentrações dos produtos finais de glicação avançada (AGE) (BARBOSA, OLIVEIRA, SEARA, 2008). Os efeitos patológicos dos AGE estão relacionados à capacidade destes compostos de alterar estruturas biológicas, gerando radicais livres, promovendo o estresse oxidativo e aumentando a expressão de mediadores da inflamação. O AGE mais estudado é a pentosidina, cujo acúmulo nos ossos cortical e trabecular está negativamente associado à resistência óssea (MOREIRA, BARRETO, DEMPSTER, 2015). As concentrações aumentadas de citocinas pró-

inflamatórias em indivíduos insulino-resistentes também pode induzir à perda óssea pela estimulação da atividade dos osteoclastos (CHIN, IMA-NIRWANA, 2016).

O nosso estudo apresentou diversos pontos fortes. Abordamos um tópico pouco entendido pela comunidade científica, pois investigamos o efeito da adiposidade, e não do peso corporal ou IMC, na saúde óssea. A obtenção das relações constatadas foi facilitada devido à ampla variação do percentual de gordura corporal dos participantes (de 23 a 58,8%), considerando essa variável como independente. Outro diferencial em relação aos demais estudos se refere à inclusão de indivíduos adultos em idade fértil, possibilitando a obtenção de resultados aplicáveis à prevenção da osteoporose. Variáveis que podem afetar a massa óssea foram consideradas em nosso estudo, uma vez que foram excluídos os tabagistas, os alcoólatras e os praticantes de atividades físicas vigorosas. Além disso, conduzimos uma análise estatística robusta e com ajustes para a ingestão de minerais essenciais à saúde óssea, como cálcio e fósforo.

Nosso estudo apresentou ainda algumas limitações. A amostragem não foi probabilística, mas sim por conveniência. Além disso, não foi realizada a dosagem do hormônio estrogênio dos participantes.

## **CONCLUSÕES**

Evidenciamos que a gordura corporal total ou compartimentalizada exerceu efeito protetor sobre a DMO do colo femoral e do fêmur total em indivíduos adultos com excesso de peso corporal. Porém, o efeito protetor da gordura androide sobre a DMO do colo do fêmur somente foi observado na ausência da influencia da resistência insulínica. Análises adicionais demonstraram que indivíduos com excesso de gordura androide possuíam maior resistência insulínica e o aumento da resistência insulínica esteve associado à menor DMO do colo femoral.

**Tabela 1.** Idade, características antropométricas, de massa óssea, bioquímicas e dietéticas dos participantes segundo mediana (M) de percentual de gordura corporal total (n = 159)

	<b>M1</b>	<b>M2</b>	†P valor
	38,18 ± 7,13 (n = 79)	45,56 ± 6,83 (n = 80)	
Idade (anos)	27,80 ± 6,64	28,18 ± 6,52	0,718
Peso (kg)	80,00 ± 11,24	88,59 ± 12,40	<b>&lt;0,001</b>
Estatura (m)	1,67 ± 0,10	1,68 ± 0,10	0,336
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,70 ± 1,96	31,23 ± 2,73	<b>&lt;0,001</b>
Perímetro da cintura* (cm)	95,41 ± 5,91	102,16 ± 7,47	<b>&lt;0,001</b>
DMO da coluna (g/cm <sup>2</sup> )	1,24 ± 0,13	1,27 ± 0,12	0,166
DMO do colo femoral (g/cm <sup>2</sup> )	1,10 ± 0,16	1,13 ± 0,15	0,207
DMO do fêmur total (g/cm <sup>2</sup> )	1,09 ± 0,14	1,13 ± 0,15	0,169
Gordura total (kg)	30,09 ± 5,06	39,79 ± 6,11	<b>&lt;0,001</b>
Gordura do tronco (kg)	16,08 ± 2,92	21,70 ± 3,41	<b>&lt;0,001</b>
Gordura androide (kg)	2,81 ± 0,54	3,73 ± 0,75	<b>&lt;0,001</b>
Gordura ginoide (kg)	5,69 ± 1,18	7,45 ± 1,37	<b>&lt;0,001</b>
Massa magra total (kg)	46,91 ± 10,95	45,31 ± 10,88	0,356
Massa magra do tronco (kg)	21,84 ± 4,80	21,28 ± 5,34	0,490
Massa magra androide (kg)	3,11 ± 0,77	3,11 ± 0,81	0,994
Massa magra ginoide (kg)	7,21 ± 1,85	7,10 ± 1,82	0,706
Glicemia (mg/dL)	89,15 ± 8,93	89,13 ± 8,64	0,985
Insulinemia (μUI/mL)	8,00 (5,60 – 11,20)	10,00 (7,20 – 13,15)	<b>0,017</b>
HOMA-IR	1,77 (1,22 – 2,33)	2,07 (1,57 – 3,05)	<b>0,028</b>
Cálcio (mg/dia)	777,94 (625,08 – 1048,08)	836,33 (608,29 – 1297,72)	0,528
Fósforo (mg/dia)	1444,47 ± 470,98	1601,37 ± 573,55	0,062

**IMC:** Índice de Massa Corporal; **DMO:** Densidade Mineral Óssea; **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. \*Avaliado no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

Variáveis apresentadas como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

†P valor segundo teste t de Student ou Mann-Whitney.

Valores em negrito indicam diferenças significantes ( $P < 0,050$ ).

**Tabela 2.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea - DMO do colo femoral como variável dependente (n=159)

	$\beta$	IC 95%	R <sup>2</sup>	p valor
<b>GORDURA TOTAL (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0047	0,0017; 0,0077	0,2779	<b>0,002</b>
Modelo multivariado 2	0,0051	0,0020; 0,0082	0,2781	<b>0,001</b>
<b>GORDURA DO TRONCO (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0078	0,0028; 0,0128	0,2783	<b>0,002</b>
Modelo multivariado 2	0,0089	0,0036; 0,0142	0,2810	<b>0,001</b>
<b>GORDURA ANDROIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0260	-0,0019; 0,0538	0,2498	0,067
Modelo multivariado 2	0,0311	0,0011; 0,0610	0,2490	<b>0,042</b>
<b>GORDURA GINOIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0230	0,0075; 0,0386	0,2741	<b>0,004</b>
Modelo multivariado 2	0,0236	0,0079; 0,0392	0,2708	<b>0,003</b>

IC: Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR).

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão Linear Múltipla;  $P < 0,050$ ).

**Tabela 3.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea - DMO do fêmur total como variável dependente (n = 159)

	$\beta$	IC 95%	R <sup>2</sup>	p valor
<b>GORDURA TOTAL (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0045	0,0017; 0,0074	0,2052	<b>0,002</b>
Modelo multivariado 2	0,0048	0,0018; 0,0077	0,2014	<b>0,002</b>
<b>GORDURA DO TRONCO (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0085	0,0038; 0,0133	0,2191	<b>0,000</b>
Modelo multivariado 2	0,0093	0,0043; 0,0143	0,2179	<b>0,000</b>
<b>GORDURA ANDROIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0268	0,0002; 0,0533	0,1755	<b>0,048</b>
Modelo multivariado 2	0,0292	0,0006; 0,0578	0,1712	<b>0,046</b>
<b>GORDURA GINOIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0196	0,0047; 0,0345	0,1900	<b>0,010</b>
Modelo multivariado 2	0,0196	0,0046; 0,0347	0,1847	<b>0,011</b>

IC: Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - HOMA-IR.

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão linear múltipla;  $P < 0,050$ ).

**Tabela 4.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea do colo femoral como variável dependente e *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total

	$\beta$	IC 95%	$R^2$	<i>p</i> valor
Mediana 1 (n = 79)				
Modelo multivariado 1	0,0219	-0,0020; 0,0458	0,3129	0,071
Modelo multivariado 2	0,0136	-0,0120; 0,0392	0,3294	0,294
Modelo multivariado 3	0,0066	-0,0200; 0,0333	0,3519	0,622
Modelo multivariado 4	0,0129	-0,0152; 0,0411	0,3167	0,363
Modelo multivariado 5	0,0211	-0,0029; 0,0451	0,3106	0,084
Mediana 2 (n = 80)				
Modelo multivariado 1	-0,0232	-0,0458; -0,0007	0,1999	<b>0,043</b>
Modelo multivariado 2	-0,0250	-0,0472; -0,0028	0,2292	<b>0,028</b>
Modelo multivariado 3	-0,0255	-0,0479; -0,0030	0,2165	<b>0,027</b>
Modelo multivariado 4	-0,0244	-0,0474; -0,0014	0,1925	<b>0,038</b>
Modelo multivariado 5	-0,0228	-0,0447; -0,0009	0,2466	<b>0,041</b>

IC: Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por gordura corporal total (kg).

**Modelo multivariado 3:** Modelo 1 ajustado por gordura do tronco (kg).

**Modelo multivariado 4:** Modelo 1 ajustado por gordura androide (kg).

**Modelo multivariado 5:** Modelo 1 ajustado por gordura ginoide (kg).

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão Linear Múltipla;  $P < 0,05$ ).

**Tabela suplementar 1.** Ingestão habitual diária de calorias, macro e micronutrientes segundo mediana (M) de percentual de gordura corporal total (n = 159)

	<b>M1</b>	<b>M2</b>	†P valor
	38,18 ± 7,13 (n = 79)	45,56 ± 6,83 (n = 80)	
Caloria (kcal)	2263,41 (1803,68 – 2840,23)	2326,54 (1853,79 – 3059,67)	0,540
Proteína (g)	106,42 ± 34,66	118,20 ± 40,44	0,051
Lipídio (g)	70,90 (57,56 – 93,22)	77,44 (52,02 – 99,05)	0,890
Carboidrato (g)	290,44 (239,80 – 375,26)	309,65 (237,65 – 413,36)	0,538
Fibra (g)	30,00 (21,39 – 39,51)	32,89 (22,79 – 43,72)	0,442
Magnésio (mg)	307,35 ± 111,96	325,44 ± 121,79	0,331
Manganês (mg)	4,13 (2,79 – 7,13)	5,25 (3,07 – 10,34)	0,092
Ferro (mg)	11,50 ± 3,78	12,98 ± 5,54	0,051
Sódio (mg)	2026,64 (1277,88 – 2623,49)	1995,81 (1359,91 – 3056,68)	0,395
Potássio (mg)	2884,99 (2235,46 – 3730,45)	2923,80 (2359,28 – 4150,25)	0,412
Cobre (mg)	1,29 ± 0,51	1,36 ± 0,56	0,429
Zinco (mg)	11,57 (9,09 – 14,02)	12,46 (9,32 – 16,18)	0,156
Retinol (µg)	461,08 (301,43 – 649,53)	516,68 (282,43 – 700,10)	0,679
Tiamina (mg)	1,67 (1,25 – 2,18)	1,84 (1,06 – 2,65)	0,418
Riboflavina (mg)	1,58 (1,06 – 2,21)	1,72 (1,17 – 2,32)	0,165
Piridoxina (mg)	0,95 (0,73 – 1,47)	1,00 (0,73 – 1,49)	0,639
Niacina (mg)	28,62 (18,89 – 35,29)	29,18 (22,30 – 38,48)	0,216
Vitamina C (mg)	149,66 (76,64 – 340,72)	108,45 (61,43 – 234,40)	0,117

Variáveis apresentadas como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

†P valor segundo teste t de *Student* ou *Mann-Whitney*.

Valores em negrito indicam diferenças significantes ( $P < 0,050$ ).

**Tabela suplementar 2.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea - DMO da coluna como variável dependente (n=159)

	$\beta$	IC 95%	R <sup>2</sup>	p valor
<b>GORDURA TOTAL (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0023	-0,0004; 0,0049	0,0869	0,101
Modelo multivariado 2	0,0024	-0,0004; 0,0052	0,0820	0,091
<b>GORDURA DO TRONCO (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0039	-0,0006; 0,0084	0,0881	0,089
Modelo multivariado 2	0,0043	-0,0004; 0,0091	0,0841	0,074
<b>GORDURA ANDROIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,00003	-0,0247; 0,0247	0,0706	0,998
Modelo multivariado 2	-0,00004	-0,0267; 0,0266	0,045	0,998
<b>GORDURA GINOIDE (kg)</b>				
Modelo multivariado 1	0,0123	-0,0015; 0,0262	0,0890	0,081
Modelo multivariado 2	0,0125	-0,0015; 0,0265	0,0833	0,080

**IC:** Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por HOMA-IR.

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão Linear Múltipla;  $P < 0,050$ ).

**Tabela suplementar 3.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea da coluna como variável dependente e *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total

	$\beta$	IC 95%	R <sup>2</sup>	p valor
Mediana 1 (n = 79)				
Modelo multivariado 1	0,0208	-0,0009; 0,0426	0,0742	0,061
Modelo multivariado 2	0,0170	-0,0067; 0,0407	0,0702	0,157
Modelo multivariado 3	0,0144	-0,0106; 0,0395	0,0752	0,255
Modelo multivariado 4	0,0240	-0,0019; 0,0499	0,0641	0,069
Modelo multivariado 5	0,0202	-0,0018; 0,0421	0,0697	0,071
Mediana 2 (n = 80)				
Modelo multivariado 1	-0,0176	-0,0365; 0,0012	0,1387	0,066
Modelo multivariado 2	-0,0178	-0,0368; 0,0013	0,1272	0,067
Modelo multivariado 3	-0,0178	-0,0369; 0,0014	0,1270	0,068
Modelo multivariado 4	-0,0154	-0,0345; 0,0036	0,1473	0,110
Modelo multivariado 5	-0,0175	-0,0365; 0,0014	0,1313	0,069

IC: Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por gordura corporal total (kg).

**Modelo multivariado 3:** Modelo 1 ajustado por gordura do tronco (kg).

**Modelo multivariado 4:** Modelo 1 ajustado por gordura androide (kg).

**Modelo multivariado 5:** Modelo 1 ajustado por gordura ginoide (kg).

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão Linear Múltipla;  $P < 0,050$ ).

**Tabela suplementar 4.** Modelos de Regressão Linear Múltipla com Densidade Mineral Óssea do fêmur total como variável dependente e *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR como variável independente de acordo com medianas de percentual de gordura corporal total

	$\beta$	IC 95%	R <sup>2</sup>	p valor
Mediana 1 (n = 79)				
Modelo multivariado 1	0,0216	-0,0002; 0,0435	0,2210	0,052
Modelo multivariado 2	0,0145	-0,0090; 0,0380	0,2350	0,222
Modelo multivariado 3	0,0069	-0,0174; 0,0312	0,2704	0,574
Modelo multivariado 4	0,0127	-0,0130; 0,0385	0,2272	0,328
Modelo multivariado 5	0,0214	-0,0007; 0,0435	0,2101	0,057
Mediana 2 (n = 80)				
Modelo multivariado 1	-0,0157	-0,0384; 0,0070	0,1136	0,173
Modelo multivariado 2	-0,0175	-0,0399; 0,0048	0,1496	0,122
Modelo multivariado 3	-0,0186	-0,0410; 0,0037	0,1535	0,101
Modelo multivariado 4	-0,0168	-0,0400; 0,0063	0,1054	0,152
Modelo multivariado 5	-0,0153	-0,0374; 0,0068	0,1607	0,173

IC: Intervalo de confiança.

**Modelo multivariado 1:** Ajustado por sexo, idade (anos) e ingestão habitual de cálcio e fósforo (mg/dia).

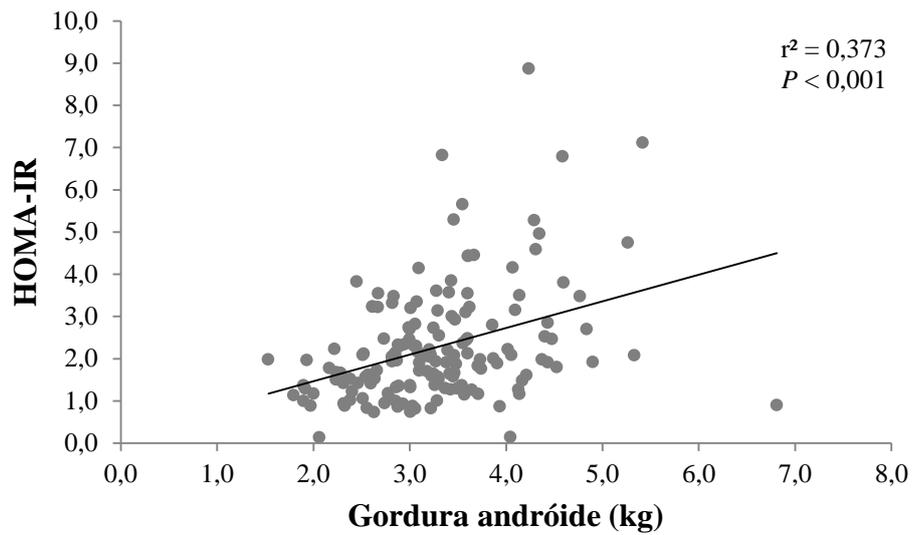
**Modelo multivariado 2:** Modelo 1 ajustado por gordura corporal total (kg).

**Modelo multivariado 3:** Modelo 1 ajustado por gordura do tronco (kg).

**Modelo multivariado 4:** Modelo 1 ajustado por gordura androide (kg).

**Modelo multivariado 5:** Modelo 1 ajustado por gordura ginoide (kg).

Valores em negrito indicam associações significantes (Regressão Linear Múltipla;  $P < 0,050$ ).



**Figura 1.** Correlação entre *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - HOMA-IR e gordura andróide em indivíduos com excesso de peso corporal

Coefficiente de correlação de *Spearman* ( $r^2$ );  $P < 0,050$ .

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABESO - Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010**. 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.
- AINSWORTH, B. E. et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. Supplement, p. S498–S516, set. 2000.
- ANIJAR, J. R. **Desintometria Óssea na Prática Médica**. 1. ed. [s.l.] Sarvier, 2003.
- BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. E. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, p. 6, 2008.
- BRAY, G. A. et al. Definitions and proposed current classifications of obesity. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, p. 31-40, 1998.
- BREDELLA, M. A. et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. **Bone**, v. 48, n. 4, p. 748–754, abr. 2011.
- BREDELLA, M. A. et al. Determinants of Bone Microarchitecture and Mechanical Properties in Obese Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 4115–4122, nov. 2012.
- CADORE, E. L.; BRENTANO, M. A.; KRUEL, L. F. M. Efeitos da atividade física na densidade mineral óssea e na remodelação do tecido ósseo. **Revista brasileira de medicina do esporte**. Vol. 11, n. 6 (nov./dez. 2005), p. 373-379, 2005.
- CHIN, K.-Y.; IMA-NIRWANA, S. Olives and Bone: A Green Osteoporosis Prevention Option. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 8, p. 755, 26 jul. 2016.
- CHOO, M. S. et al. Association of insulin resistance with near peak bone mass in the femur and lumbar spine of Korean adults aged 25-35: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e0177311, 13 jul. 2017.
- DOUCHI, T. et al. The effect of body composition on bone density in pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 27, n. 1, p. 55–60, 1997.
- DOUCHI, T. et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre-and postmenopausal women. **Maturitas**, v. 34, n. 3, p. 261–266, 2000.
- DOUCHI, T. et al. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 21, n. 1, p. 17–21, 2003.
- GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.72, n.2, p.219-20, 2006.

GUSMÃO, C. V. B. DE; BELANGERO, W. D. How do bone cells sense mechanical loading? **Revista brasileira de ortopedia**, v. 44, n. 4, p. 299–305, 2009.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

IOM - INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes (DRIs): Acceptable macronutrient distribution ranges. In: Dietary Reference Intakes. Washington, DC: The National Academy Press, 2002.

LEWIN, S. et al. Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. **Rev Assoc Med Bras**, v. 43, n. 2, p. 127–36, 1997.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MAZOCCO, L.; CHAGAS, P. Associação entre o índice de massa corporal e osteoporose em mulheres da região noroeste do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Reumatologia**, set. 2016.

MIGLIACCIO, S. et al. Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 17, n. 1, 1 jan. 2014.

MONTEIRO, J. P. et al. **Nutrição e Metabolismo: Consumo Alimentar - Visualizando Porções**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MOREIRA, C. A.; BARRETO, F. C.; DEMPSTER, D. W. New insights on diabetes and bone metabolism. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 4, 2015.

NGUYEN, T. V.; EISMAN, J. A. Fracture Risk Assessment: From Population to Individual. **Journal of Clinical Densitometry**, jul. 2017.

PARK, S.-W. et al. Association of lipid parameters and insulin resistance with bone health in South Korean adolescents. **Osteoporosis International**, v. 27, n. 2, p. 635–642, fev. 2016.

PRAMOJANEE, S. N. et al. Decreased Jaw Bone Density and Osteoblastic Insulin Signaling in a Model of Obesity. **Journal of Dental Research**, v. 92, n. 6, p. 560–565, jun. 2013.

RIBEIRO, A. C. et al. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. 2006.

RODRIGUES FILHO, E. DE A. et al. Relation between body composition and bone mineral density in young undergraduate students with different nutritional status. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 12–17, mar. 2016.

SBC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq**, 2007.

SHIN, D. et al. Association Between Insulin Resistance and Bone Mass in Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 3, p. 988–995, mar. 2014.

SOWERS, M. et al. Body composition, age and femoral bone mass of young adult women. **Annals of epidemiology**, v. 1, n. 3, p. 245–254, 1991.

SOWERS, M. R. et al. Joint influence of fat and lean body composition compartments on femoral bone mineral density in premenopausal women. **American journal of epidemiology**, v. 136, n. 3, p. 257–265, 1992.

TACO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. 4ed. revisada e ampliada. Campinas, SP: UNICAMP, 2011.

TONKS, K. T. et al. Bone Turnover Is Suppressed in Insulin Resistance, Independent of Adiposity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 4, p. 1112–1121, 1 abr. 2017.

USDA. United States Department of Agriculture. **National Nutrient Database for Standard Reference**. 2005.

VASQUES, A. C. J. et al. The use of anthropometric measures to assess visceral fat accumulation. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 1, p. 107–118, 2010.

VERROKEN, C. et al. INSULIN RESISTANCE IS ASSOCIATED WITH SMALLER CORTICAL BONE SIZE IN NON-DIABETIC MEN AT THE AGE OF PEAK BONE MASS. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. jc.2016-3609, 21 dez. 2016.

WAJCHENBERG, B. L. Tecido adiposo como glândula endócrina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 13–20, 2000.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva: World Health Organization, 2000.

## **CONCLUSÕES GERAIS**

As evidências científicas obtidas após a realização de revisão sistemática apontam que o excesso de peso corporal, além da massa magra e da gordura corporal elevadas, atua como fator de proteção para a saúde óssea em adultos saudáveis. A sobrecarga mecânica exercida pela adiposidade elevada representa o principal estímulo de síntese de massa óssea capaz de justificar tais evidências. Entretanto, os efeitos da ação da resistência à insulina comprometeram tal relação de proteção.

Nesse sentido, a resistência insulínica e outras alterações metabólicas associadas ao excesso de peso (inflamação, estresse oxidativo e disbiose, por exemplo) devem ser objeto de estudo de pesquisas posteriores, visando uma maior compreensão da relação entre excesso de gordura corporal e massa óssea, bem como dos possíveis mecanismos envolvidos.