



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Valéria Nóbrega da Silva

**IMPACTO DA SÍNDROME METABÓLICA E SEUS
COMPONENTES SOBRE A REMODELAÇÃO ÓSSEA
EM ADOLESCENTES**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

**Botucatu
2019**

Valéria Nóbrega da Silva

IMPACTO DA SÍNDROME METABÓLICA
E SEUS COMPONENTES SOBRE A REMODELAÇÃO
ÓSSEA EM ADOLESCENTES

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Silva, Valeria Nobrega da.

Impacto da síndrome metabólica e seus componentes sobre a remodelação óssea em adolescentes / Valeria Nobrega da Silva. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Tamara Beres Lederer Goldberg
Capes: 40101150

1. Adolescentes. 2. Densidade óssea. 3. Osteocalcina.
4. Remodelação óssea. 5. Síndrome metabólica.

Palavras-chave: Adolescentes; Densidade mineral óssea; Osteocalcina; Remodelação óssea; Síndrome metabólica.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

Ao meu esposo Luciano, meu companheiro de todas as horas, que sempre me apoiou no aprofundamento aos estudos e me ajudou a manter a paz nos momentos difíceis.

E no final desta etapa, tivemos a alegria de abraçar nosso filho, ***o Davi***, que veio para completar nosso amor e me inspirar aos estudos!

Aos membros da minha Família, *Aparecida de Fátima (mãe), José Osmar (pai), irmãs (Vanessa e Viviane), cunhados (Anderson e Lucas) e sobrinhas (Ana Luíza e Lauren):*

Quero dizer que essa conquista não é só minha, mas nossa. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Sempre me ensinaram a agir com respeito, simplicidade, dignidade, honestidade e amor ao próximo. E graças à união de todos, os obstáculos foram ultrapassados, as vitórias foram conquistadas e as alegrias foram divididas. Agradeço pela paciência e compreensão com minha ausência durante essa longa jornada. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos Especiais:

A **Deus**, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por sempre me conceder sabedoria nos momentos de dificuldade, coragem para acreditar, força para não desistir e proteção para me amparar!

Manifesto a minha gratidão à **Professora Titular Tamara Beres Lederer Goldberg**, orientadora desta tese, pela sua simpatia desde o nosso primeiro encontro.

Agradeço pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transmite conhecimento minuciosamente.

A senhora é um exemplo de simplicidade, preocupada não só com a realização do trabalho, mas principalmente com o ser humano.

Meu respeito e minha admiração são pela sua sabedoria, serenidade e dom no ensino da Ciência.

Agradeço pela amizade, conselhos e paciência durante esses anos de trabalho.

Tenho orgulho de citá-la como uma das responsáveis pela minha formação profissional.

Seus orientados sabem que sempre terão uma mãe/amiga e um lugar onde encontrarão apoio e palavras de sabedoria.

Deus abençoe por tudo!!!

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos:

As professoras que se tornaram amigas e companheiras de pesquisa, **Dra Anapaula da Conceição Bisi Rizzo, e a nutricionista Dra Luciana Nunes Mosca Fiorelli**, agradeço de coração pelo trabalho em equipe durante a coleta dos dados, pela troca de experiências, pelas publicações de artigos, pela amizade e solidariedade. Jamais esquecerei de vocês!!

Aos **professores, médicos, residentes, enfermeiras, nutricionistas, alunas bolsistas do curso de nutrição e funcionários do Ambulatório de Medicina do Adolescente** pela colaboração na coleta de informações. Agradeço muito a vocês não só pela ajuda profissional, mas pela ajuda pessoal.

Aos **funcionários da secretária do Departamento de Pediatria e da Seção de pós-graduação** pela atenção e esclarecimentos de dúvidas.

A Professora **Dra Cilmery Suemy Kurokawa e a toda a equipe do laboratório de pediatria experimental** pela ajuda nas análises bioquímicas, sugestões e apoio durante o desenvolvimento desta tese.

Ao professor **Dr. Altamir dos Santos Teixeira, a equipe da radiologia e aos funcionários responsáveis pelo agendamento e exame de densitometria** pela dedicação e qualidade dos serviços prestados, sem os quais esta tese não seria possível.

Ao professor **Dr. José Eduardo Corrente**, pelo apoio e paciência na elaboração da análise estatística.

A professora **Dra Carla Cristiane da Silva** que contribuiu nas análises estatísticas complementares e com sugestões valiosas para este trabalho.

As professoras, **Eliana Aguiar Petri Nahas, Cilmery Kurokawa, Anapaula da Conceição Bisi Rizzo, Miriam Hashimoto, Carla Cristiane da Silva**, por aceitarem o convite para fazer parte banca de qualificação e pela contribuição com importantes e enriquecedoras sugestões.

A professora **Kerstin Markendorf** pela excelente contribuição no inglês.

As minhas amigas **Alana Teixeira, Ana Cláudia Soncini, Gabriela da Silva Ferreira Donha, Helen Taís da Silva Alves e Jéssica Campos** agradeço pelo companheirismo e reconhecimento, os quais serviram de motivação maior nesses anos. Obrigada pelas palavras amigas nas horas mais difíceis.

A todos os **colegas e professores da pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**, pelo convívio, competência e disposição em compartilhar experiências.

A todos os **adolescentes e seus responsáveis**, pela participação espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que esta tese se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- **FAPESP** (Processo 2011/05991-0) pelo auxílio pesquisa concedido.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

Introdução: A osteoporose e a Síndrome Metabólica (MetS) são consideradas doenças que acometem os indivíduos e que resultam em sérios problemas relacionados à saúde pública, reduzindo a qualidade de vida de seus portadores, resultando em maior morbi-mortalidade e consumindo gastos vultuosos. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da MetS sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) e marcadores bioquímicos de formação óssea e de reabsorção óssea em adolescentes com excesso de peso.

Métodos: Estudo transversal descritivo e analítico avaliou 271 adolescentes, de ambos os sexos (10 a 16 anos). Detectou-se na amostra total, 42 adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS (14%). Da mesma amostra total, selecionou-se 42 adolescentes com excesso de peso e ausência de MetS, pareados por idade cronológica, idade óssea e critérios de desenvolvimento pubertário para cada um dos sexos. Os adolescentes foram submetidos à antropometria, aferição da pressão arterial, exames bioquímicos, avaliação da DMO e dos biomarcadores ósseos, osteocalcina (OC), fosfatase alcalina óssea (FAO) e telopeptídeo carboxiterminal (S-CTx).

Resultados: Os adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS apresentaram diminuição significativa das concentrações de marcadores FAO, OC e S-CTx frente ao grupo pareado, a exceção do marcador OC no sexo masculino. Verificou-se correlação negativa e significativa entre DMO e FAO, OC e S-CTx para o sexo feminino. Adolescentes com três componentes apresentaram valores inferiores de FAO e OC em relação aqueles com zero, um e dois componentes para MetS.

Conclusão: A presença de MetS é prejudicial ao desenvolvimento da massa óssea em adolescentes.

Palavras-Chave: Adolescentes; Densidade Mineral óssea; Remodelação óssea; Turnover Ósseo; Síndrome Metabólica; Osteocalcina.

Abstract

Background: Osteoporosis and metabolic syndrome (MetS) are diseases that have serious public health consequences, reducing the quality of life of patients and increasing morbidity and mortality, with substantial healthcare expenditures. The objective of this study was to evaluate the impact of MetS on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone formation and resorption in adolescents with excess weight.

Methods: A descriptive and analytical cross-sectional study evaluated 271 adolescents of both sexes (10 to 16 years). From the total sample, 42 adolescents with excess weight and the presence of MetS (14%) were selected. Another 42 adolescents with excess weight and without MetS were selected and matched for chronological age, bone age, and pubertal developmental criteria to those with MetS for each sex. The adolescents were submitted to anthropometry, blood pressure measurement, biochemical tests, and evaluation of BMD and the bone biomarkers osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BAP), and carboxy-terminal telopeptide (S-CTx).

Results: The adolescents with excess weight and MetS exhibited a significant decrease in BMD and in the concentrations of BAP, OC, and S-CTx compared to the matched group, except for OC in boys. A negative and significant correlation was observed between BMD and BAP, OC and S-CTx in girls. Adolescents with three MetS components had lower BAP and OC levels than those with zero, one, or two components.

Conclusion: The presence of MetS is detrimental to the development of bone mass in adolescents.

Keywords: Adolescents; Bone mineral density; Bone remodeling; Bone turnover; Metabolic syndrome X; Osteocalcin.

Lista de Abreviaturas

AbdC	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência da cintura
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Densitometria Óssea de Raio x de Dupla Energia
FAO	Fosfatase Alcalina Óssea
HDLc	HDL colesterol
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
IMC	Índice de Massa Corporal
IO	Idade Óssea
IOF	Fundação Internacional de Osteoporose
MetS	Síndrome Metabólica
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)
OC	Osteocalcina
MetS	Síndrome Metabólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PVC	Pico de Velocidade de Crescimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
S-CTX	Telopeptídeo Carboxiterminal
TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicérides

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação dos adolescentes com presença e ausência de síndrome metabólica segundo o sexo, idade óssea, estágios de Tanner e medidas antropométricas e Índice de Massa Corporal.

Tabela 2. Comparação de adolescentes com presença e ausência de síndrome metabólica segundo o sexo, componentes da MetS e FAO, OC e S-CTx.

Tabela 3. Correlação de Pearson entre os biomarcadores ósseos e DMO nos quatro sítios avaliados para adolescentes do sexo feminino com presença e ausência de MetS.

Tabela 4. Correlação de Pearson entre os biomarcadores ósseos e DMO nos quatro sítios avaliados para adolescentes do sexo masculino com presença e ausência de MetS.

Tabela 5. Correlação de Pearson entre variáveis FAO, OC e S-CTx, e componentes da MetS para adolescentes de ambos os sexos com presença e ausência de MetS.

Lista de Figuras

Figura 1. Valores médios dos biomarcadores ósseos (FAO/UL; OC/ng/ml, S-CTx/ng/ml) de acordo com o número de componentes da Síndrome Metabólica dos adolescentes do sexo feminino.

Figura 2. Valores médios de biomarcadores ósseos (FAO/UL; OC/ng/ml, S-CTx/ng/ml) de acordo com o número de componentes da Síndrome Metabólica dos adolescentes do sexo masculino.

Sumário

Introdução	14
Referências consultadas	20
Artigo I- Do metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents?	26
Artigo II-(Tese-Defesa) - Impacto da Síndrome Metabólica e seus Componentes sobre a Remodelação Óssea em Adolescentes (versão português)	33
ANEXO I- Comprovante de submissão do artigo II	63
ANEXO II- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	65
APÊNDICE I-Termo de Consentimento e Assentimento Livre e Esclarecido	68
APÊNDICE II- Protocolo de pesquisa	70
APÊNDICE III- Análise estatística – Comparação dos 271 adolescentes	72
APÊNDICE IV- Análise estatística com outras variáveis	73

1. Introdução

No contexto mundial do aumento da obesidade e de outros fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes, destaca-se a síndrome metabólica (MetS), condição clínico-metabólica caracterizada pela associação entre obesidade central, alterações no metabolismo glicídico (hiperinsulinismo, resistência à insulina, intolerância à glicose e hiperglicemia), dislipidemia (aumento dos triglicérides e diminuição do HDL-colesterol), e hipertensão arterial que predispõe os indivíduos afetados ao desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares (COOK *et al.*, 2003; ALBERTI *et al.*, 2006; ZIMMET *et al.*, 2007; STEINBERGER *et al.*, 2009).

Esse conjunto de alterações metabólicas é comumente evidenciado na população adulta (DUTRA *et al.*, 2012; GOODMAN *et al.*, 2013). No entanto, desde o primeiro estudo sobre adolescentes com MetS, apresentado em 2003 (COOK *et al.*, 2003) há uma preocupação crescente, já que evidências apontam aumento na prevalência de obesidade e comorbidades, como hipertensão arterial, dislipidemia, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 já precocemente na adolescência (ZIMMET *et al.*, 2007, DANIELS, 2009, RIZZO *et al.*, 2013).

A prevalência de MetS entre adolescentes americanos, segundo dados apresentados pelo NHANES 2001-2006, é de 8,6%, sendo maior no sexo masculino (10,8%) e entre os latino-americanos (11,2%) (JOHNSON *et al.*, 2009). Na China, a prevalência de MetS entre adolescentes obesos e naqueles considerados sobrepesos apresenta-se em torno de 14,3% e 3,7%, respectivamente (WANG *et al.* 2013). Em 2013, Rizzo e colaboradores estudaram uma amostra de adolescentes atendidos em um ambulatório de medicina do adolescente localizado na região centro-oeste do Estado de São Paulo. Dos 321 adolescentes considerados sobrepesos, obesos e superobesos avaliados, 18% apresentaram-se com diagnóstico de MetS (RIZZO *et al.*, 2013). No Brasil, o estudo de riscos cardiovasculares em adolescentes (ERICA) foi programado para estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular que fazem parte da MetS. A amostra foi representativa de adolescentes de 12 a 17 anos estudantes de escolas públicas e privadas em municípios brasileiros com mais de 100 mil habitantes. Dos 37.504 adolescentes, 50,2% eram do sexo feminino; 54,3% tinham de 15 a 17 anos e 73,3% estudavam em escolas públicas, a prevalência nacional de síndrome metabólica foi de 2,6% (IC95% 2,3-2,9), observou-se prevalência superior para o sexo masculino, estudantes de escolas públicas e naqueles de 15 a 17 anos na maioria das macrorregiões (4,1% [IC95% 2,8-5,9]) (KUSCHNIR *et al.*, 2016).

Sabe-se que a ocorrência da Síndrome Metabólica em adolescentes está associada a risco aumentado de doenças cardiovasculares, problemas psicossociais, metabolismo anormal de glicose, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), síndrome dos ovários policísticos (SOP), apnéia obstrutiva do sono (AOS), transtornos mentais, complicações ortopédicas e distúrbios no desenvolvimento motor (PAZIN; FRAINER, 2007, AL-HAMAD; RAMAN, 2017, MAGGE, GOODMAN, ARMSTRONG, 2017). Além desses agravos, já extensamente documentados na literatura científica, estudos prévios demonstraram haver relação entre a MetS e massa óssea em população jovem e adulta, entretanto, os resultados ainda são inconsistentes e requerem avaliações mais profundas (KIM *et al.*, 2010; POLLOCK *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2013, NÓBREGA DA SILVA *et al.*, 2014).

A relação da massa óssea frente à ocorrência da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes tem sido assunto de interesse de alguns pesquisadores (POLLOCK *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2013; NÓBREGA DA SILVA *et al.*, 2014; DA SILVA *et al.*, 2017), uma vez que o comprometimento do incremento ósseo durante este período pode levar a um pico de massa óssea “subótimo” e a um maior risco de desenvolvimento de osteopenia/osteoporose e fraturas na senilidade (RIZZOLI *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2013).

Neste contexto, é importante destacar que a adolescência é um período de vida onde ocorrem intensas transformações físicas, psíquicas, comportamentais e sociais (SAITO, SILVA, LEAL, 2008). De todas essas modificações, o período pubertário merece destaque, principalmente no que diz respeito à aquisição do conteúdo mineral ósseo (CMO). O CMO aumenta gradualmente durante a infância e se intensifica exponencialmente durante a adolescência em ambos os sexos (SILVA *et al.*, 2011; MORETTO *et al.*, 2011). Após a cessação do crescimento a massa óssea continua a aumentar durante alguns anos, até atingir um pico de massa óssea, que pode ser definido como a quantidade máxima da massa óssea que uma pessoa acumula desde o nascimento até à maturidade óssea (BAILEY *et al.*, 2000; CRAWFORD *et al.*, 2002; BOOT *et al.*, 2010; WEAVER *et al.*, 2016).

Para que esse processo se evidencie, inicia-se na infância e continua durante a adolescência, uma sequência de eventos que caracterizam a formação e reabsorção óssea, fenômenos que dependem da ação coordenada de três tipos de células, os osteoblastos, osteoclastos e os osteócitos (SEIBEL, 2007; GIACAGLIA, MARTIN, SILVA, 2011). Esses processos continuarão por toda a vida, sendo que após os 40-50 anos, a reabsorção predominará sobre a formação óssea, principalmente no sexo

feminino, evidenciando-se presença de desorganização da microarquitetura, fragilidade óssea e, possível, presença de fraturas.

Os osteoblastos, oriundos das células osteoprogenitoras mesenquimais, são células localizadas na superfície da matriz, sintetizam, transportam, compõem a matriz e regulam a sua mineralização. Os osteoclastos, derivados das células progenitoras hematopoiéticas, são macrófagos multinucleados, especializados, derivados de monócitos circulantes que são responsáveis pela reabsorção óssea, apresentam capacidade de solubilizar a matriz de colágeno, liberando cálcio e fosfato do osso, elementos esses resultantes do processo de mineralização óssea. Já os osteócitos são células interligadas por uma intrincada rede de processos citoplasmáticos dendríticos através de canálculos, essas células ajudam a controlar os níveis de cálcio e de fosfato no microambiente proporcionando sustentação da matriz óssea mineralizada (SARAIVA, LAZARETTI-CASTRO, 2002; SEIBEL, 2007; GIACAGLIA, MARTIN, SILVA, 2011; ROSS; PAWLINA, 2012).

Durante o processo de formação óssea são liberadas no soro substâncias reconhecidas como marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, que resultam da ação fisiologicamente acoplada dos osteoclastos e osteoblastos. Esses biomarcadores são divididos em três categorias: enzimas, secretadas por células envolvidas na remodelação óssea; produtos da quebra do colágeno, e produtos advindos da síntese de um osso novo. Em situações fisiológicas normais, a reabsorção e a formação são fenômenos dependentes, e o predomínio de um sobre o outro pode resultar em ganho ou perda de massa óssea (SEIBEL, 2007).

Entre os marcadores de formação óssea, dependentes da ação dos osteoblastos, destacam-se a enzima fosfatase alcalina óssea (FAO) e produtos derivados da síntese da matriz óssea como a osteocalcina (OC) e fragmentos amino e carboxiterminais do pró-colágeno. Em contrapartida, os marcadores de reabsorção óssea, resultantes da ação dos osteoclastos são: cálcio urinário, hidroxiprolina urinária, fosfatase ácida tartarato-resistente e moléculas interligadoras do colágeno tipo I, como o telopeptídeo carboxiterminal (S-CTX) (ENDRES, RUDE, 2006; SEIBEL, 2007).

Sendo a duração do processo de reabsorção mais curto que o de formação, os marcadores de reabsorção algumas vezes respondem mais rapidamente a determinadas mudanças, como por exemplo, aquelas decorrentes da idade, durante o intervalo entre a terceira e quinta décadas de vida e também, nas mulheres no período pós-menopausa, quando comparados aos marcadores de formação que, de forma expressiva, encontram-se em níveis mais elevados durante a infância e

adolescência. Cabe ressaltar ainda, que alguns fatores são determinantes para a remodelação óssea como genética, idade, sexo, estágio pubertário, estilo de vida, nutrição, atividade física habitual e presença de doenças ósseas e/ou crônicas, que podem alterar seus valores, mesmo durante a trajetória evolutiva da adolescência (FARES *et al.*, 2003; SEIBEL, 2007).

Assim, vários pesquisadores sugerem que entre os marcadores de formação óssea empregue-se a OC e a FAO, que se mostram sensíveis para avaliar níveis de formação óssea. Entretanto, em relação aos marcadores de reabsorção óssea, alguns autores sugerem o S-CTx como um bom marcador, principalmente quando obtido em dosagem sérica. Além do papel diagnóstico e da possibilidade de se inferir sobre riscos de desenvolver doenças osteometabólicas, os marcadores bioquímicos constituem importante ferramenta no acompanhamento evolutivo dessas doenças e das respostas aos medicamentos utilizados em sua contenção (RAUCHENZAUNER *et al.*, 2007; GOLDBERG *et al.*, 2012).

Sabe-se que a formação do esqueleto, a aquisição e manutenção da massa óssea, massa magra e massa de gordura sofrem influências de vários fatores, dentre eles destaca-se o exercício físico, estado nutricional, ações hormonais e fatores nutricionais como ingestão de cálcio, fósforo, vitamina D e proteína (BONOFILIO *et al.*, 2001; CARTER *et al.*, 2001).

Ao consultar a literatura científica observa-se número reduzido de estudos, que analisam a relação entre níveis de marcadores bioquímicos de formação (OC e FAO) e de reabsorção óssea (S-CTx) e Síndrome Metabólica (REINEHR, ROTH, 2010; BAE *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2013).

Segundo alguns autores (PITTAS *et al.*, 2009; BAE *et al.*, 2011), os principais componentes envolvidos na Síndrome Metabólica como acúmulo de gordura visceral, alterações do perfil lipídico e da pressão arterial, correlacionam-se significativamente com baixos níveis séricos de OC em população adulta.

Em crianças obesas os níveis de OC circulante são menores quando comparados aos de crianças eutróficas e se correlacionam positivamente com a presença de resistência à insulina e negativamente com a concentração de leptina no soro (REINEHR, ROTH, 2010). Mais recentemente, Kim e colaboradores (2013) investigaram a associação de OC total no soro com a obesidade e Síndrome Metabólica em crianças coreanas e identificaram que a concentração de OC foi significativamente menor em crianças com sobrepeso e obesidade em comparação às médias obtidas entre crianças eutróficas e, ao analisarem a relação da OC com a adiposidade encontraram uma correlação negativa. Mesmo que o sexo e a idade

ossem controlados, essa correlação significativa e negativa entre OC e o percentual de gordura corporal se mantinha. Além disso, verificaram diferenças significativas entre os grupos em relação à OC e Síndrome Metabólica, onde os participantes que não tinham os componentes da MetS tinham níveis significativamente mais elevados de OC do que aqueles que apresentavam um ou, pelo menos, dois fatores de risco para MetS acrescidos do aumento da circunferência da cintura.

Em adolescentes como já apontado anteriormente, a relação entre Síndrome Metabólica e marcadores de formação e de reabsorção óssea não é completamente conhecida. No entanto, algumas evidências apontam correlação negativa entre níveis séricos de osteocalcina e fatores de risco metabólicos em crianças e adolescentes obesos (BOUCHER-BERRY *et al.*, 2012; GARANTY-BOGACKA *et al.*, 2013).

Boucher-Berry e colaboradores (2012) avaliaram concentrações de OC de 106 adolescentes entre 11 e 14 anos de idade. Os autores encontraram correlação negativa entre as concentrações de osteocalcina e marcadores de adiposidade, resistência insulina e citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α) associadas à Síndrome Metabólica em adolescentes obesos.

Posteriormente, Garanty-Bogacka e colaboradores (2013) estudaram níveis de OC, adiposidade e marcadores de risco metabólico em crianças e adolescentes obesos. Os autores verificaram que a concentração de osteocalcina sérica foi inversamente associada com marcadores de adiposidade (percentual de gordura corporal), bem como HOMA-IR, triglicerídeos, concentração sérica de proteína C-reativa (PCR) e positivamente com a 25-OH-vitamina D e HDL-colesterol. Na análise de regressão linear múltipla, após ajustes para idade, sexo e desenvolvimento puberal, a OC correlacionou-se negativamente com HOMA-IR, triglicérides e circunferência da cintura. Os autores ressaltaram que níveis de osteocalcina poderiam amenizar o perfil metabólico em indivíduos de risco, mas tal investigação deve ser explorada em estudos de intervenção (GARANTY-BOGACKA *et al.*, 2013).

Em estudo publicado por nosso grupo de pesquisa, demonstrou-se que adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS apresentaram diminuição da densidade mineral óssea (DMO) em todos os locais avaliados frente adolescentes nas mesmas condições nutricionais, entretanto sem MetS. Evidenciou-se também, nesse mesmo estudo, que adolescentes com dois ou mais fatores de risco para MetS apresentaram redução significativa de sua massa óssea quando confrontados aos com ausência ou com presença de um fator de risco (NÓBREGA DA SILVA *et al.*, 2014).

Diante desses resultados, já divulgados na literatura especializada (NÓBREGA DA SILVA *et al.*, 2014; DA SILVA *et al.*, 2017), torna-se relevante avaliar o comportamento de alguns biomarcadores ósseos de formação e de reabsorção em adolescentes com Síndrome Metabólica, para que confirmemos nossa hipótese de que, a Síndrome Metabólica e seus componentes apresentam impacto negativo sobre a massa óssea, ainda que ela seja diagnosticada nas duas primeiras décadas da vida. Com essa confirmação, o acompanhamento do estado nutricional de crianças e adolescentes que já é de suma importância no tocante à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis e de suas co-morbidades, passaria a ter relevância seja no momento atual como, na prevenção de doenças crônicas e seus agravos em toda a trajetória da vida.

Referências consultadas

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v.23, n.5, p.469-480, 2006.

AL-HAMAD D.; RAMAN, V. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Translational Pediatrics**, v.6, n.4, 2017.

BAE, S.J.; CHOE, J.W.; CHUNG, Y.E.; KIM, B.J.; LEE, S.H.; KIM, H.Y.; KIM, G.S. The Association Between Serum Osteocalcin Levels and Metabolic Syndrome in Koreans. **Osteoporos Int** 2011;22:2837- 46.

BAILEY, D.A.; MARTIN, A.D.; MCKAY, H.A.; WHITING, S.; MIRWALD, R. Calcium Accretion in Girls and Boys During Puberty: A Longitudinal Analysis. **J Bone Miner Res.**, v.15, n.11, p.2245-2250, 2000.

BONFIGLIO, D.; MAGGIOLINI, M.; CATALANO, S.; MARSICO, S.; AQUILA, S.; ANDO, S. Bone Mineral Density is Inversely Related to Parathyroid Hormone in Adolescent Girls. **Horm Metab Res.**, v.33, p.170–4, 2001.

BOOT, A.M.; RIDDER, M.A.; VAN DER SLUIS, I.M.; VAN SLOBBE, I.; KRENNING, E.P.; KEIZER-SCHRAMA, SM. Peak Bone Mineral Density, Lean Body Mass and Fractures. **Bone**, v.46, p.336-341,2010.

BOUCHER-BERRY, C.; SPEISER, P.W.; CAREY D.; SHELOV, SP.; ACCACHA, S.; FENNOY, I.; RAPAPORT, R.; ESPINAL.; ROSENBAUM, M. Vitamin D, Osteocalcin, and Risk for Adiposity as Comorbidities in Middle School Children. **J Bone Miner Res.**,v.27, p.283–293, 2012.

CARTER, L.M., WHITING, S.J., DRINKWATER, D.T., ZELLO, G.A., FAULKNER, R.A., BAILEY, D.A. Self-reported calcium intake and bone mineral content in children and adolescents. **J Am Coll Nutr.**, v. 20, p.502–509,2001.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P.; NGUYEN, M.; DIETZ, WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 e 1994. **Arch Pediatr Adolesc Med**;v.157 p.821-827. 2003.

CRAWFORD, P.B.; WANG, M.C.; SABRY, Z.I.; HUDES, M.; VAN, L.M.; BACHACH, L.K. Adolescent Diet is Predictive of Peak Bone Mass. **Am J Clin Nutr.**, v.75.p.356-359, 2002.

DANIELS, S.R. Complications of Obesity in Children and Adolescents. **Int. J. Obes. (Lond.)**, v.33, S60–S65, 2009.

DA SILVA, V.N.; FIORELLI, L.N.M.; SILVA, C.C.; KUROKAWA, C.S.; GOLDBERG, T.B.L. Do Metabolic Syndrome and Its Components Have an Impact on Bone Mineral Density in Adolescents? **Nutrition & Metabolism** v.14., n.1, p.1-7, 2017.

DUTRA, E.S.; CARVALHO, K.M.B.; MIYAZAKI, E.; HAMANN, E.M.; ITO, M.K. Metabolic Syndrome in Central Brazil: Prevalence and Correlates in the Adult Population. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p.4-20, 2012.

ENDRES, D.B., RUDE, R.K. **Mineral and bone metabolism**. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 4ed. 2006.1891-1965.

FARES, J.E.; CHOUCAIR, M.; NABULSI, M.; SALAMOUN, M.; SHAHINE, C.H.; FULEIHAN, G.E. Effect of Gender, Puberty, and Vitamin D Status on Biochemical Markers of Bone Remodeling. **Bone**. 2003; 33: 242-47.

GARANTY-BOGACKA, B.; SYRENICZ, M.; RAC, M.; KRUPA, B.; CZAJA-BULSA, G.; WALCZAK, M.; SOWINSKA-PRZEPIER, E.; SYRENICZ, A. Association Between Serum Osteocalcin, Adiposity and Metabolic Risk in Obese Children and Adolescents. **Endokrynol Pol**. V. 64, n.5, p.346-52, 2013.

GIACAGLIA, L.R.; MARTIN, R.M.; SILVA, R.A.L. Terapia Nutricional em Doenças Ósseas. In: Silva SMC, Mura JDP. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. 2ed. São Paulo: Roca; 2011. 813-28.

GOLDBERG, T.B.L.; FORTES, C.M.T.; KUROKAWA, C.S.; SILVA, C.C.; MORETTO, M.R.; NUNES, H.R.D.C. Relationship Between Bone Age and Pubertal Breast Stage to Bone Biomarkers and Bone Mineral Density in Healthy Brazilian Female Adolescents. **Arch Dis Child**. V.97, n.2.p.126, 2012.

GOODMAN, D.; FRAGA, M.A.; BRODINE, S.; IBARRA, M.D.; GARFEIN, R.S. Prevalence of Diabetes and Metabolic Syndrome in a Migrant Mixtec Population, Baja California, Mexico. **J Immigr Minor Health**, v.15, n.1. p.93-100, 2013.

JOHNSON, W.D.; KROON, J.J.M.; GREENWAY, F.L.; BOUCHARD, C.; RYAN, D.; KATZMARZYK, PT. Prevalence of Risk Factors for Metabolic Syndrome in Adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, v.163.p.371-377, 2009.

KIM, G.S.; JEKAL, Y.; KIM, H.S.; IM, J.A.; PARK, J.Y.; CHU, SH. Reduced Serum Total Osteocalcin is Associated With Central Obesity in Korean Children. **Obes Res Clin Pract.**, 2013.

KIM, H.Y.; CHOE, J.W.; KIM, H.K.; BAE, S.J.; KIM, B.J.; LEE, S.H.; KOH, J.M.; HAN, K.O.; PARK, H.M.; KIM, G.S. Negative Association Between Metabolic Syndrome and Bone Mineral Density in Koreans, Especially in Men. **Calcif Tissue Int.**, v.86, p.350–8, 2010.

KUSCHNIR, M.C.C., BLOCH, K.V., SZKLO, M., KLEIN, C.H., BARUFALDI, L.A., ABREU, G.A., SCHAAN, B., VEIGA, G.V., SILVA, T.L.N., VASCONCELLOS, M.T.L. et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. **Rev. Saúde Pública**, v.50, supl1.p.1-11, 2016.

LEE, K. Sex-Specific Relationships Between Insulin Resistance and Bone Mineral Content in Korean Adolescents. **J Bone Miner Metab.**, v.31, p.177–182, 2013.

MAGGE, S. N.; GOODMAN, E.; ARMSTRONG, S.C. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. **Pediatrics**.v.140, n.2, 2017.

MORETTO, M.R.; SILVA, C.C.; KUROKAWA, C.S.; FORTES, C.M.; CAPELA, R.C.; TEIXEIRA, A.S.; DALMAS, J.C.; GOLDBERG, T.B. Bone Mineral Density in Healthy Female Adolescents According to Age, Bone Age and Pubertal Breast Stage. **The Open Orthopaedics Journal**.v.5, p.324-30,2011.

NÓBREGA DA SILVA, V.; GOLDBERG, T.B.; MOSCA, L.N.; BISI RIZZO, A.D.A. C.; TEIXEIRA ADOS S.; CORRENTE, J.E. Metabolic Syndrome Reduces Bone Mineral Density in Overweight Adolescents. **Bone**, v.66, p.1-7,2014.

PAZIN, J.; FRAINER, D.E.S. Obesity and Motor Development – A Cross-Sectional Study With Brazilians School Children. **FIEP Bulletin**, v.77, p.453-6, 2007.

PITTAS, A.G.; HARRIS, S.S.; ELIADES, M.; PAUL, S.; DAWSON-HUGHES, B. Association Between Serum Osteocalcin and Markers of Metabolic Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.94, p. 827–832, 2009.

POLLOCK, N.K.; BERNARD, P.J.; GUTIN, B.; DAVIS, C.L.; ZHU, H.; DONG, Y.M.D. Adolescent Obesity, Bone Mass, and Cardiometabolic Risk Factors. **J Pediatr.**, v.34 158:727, 2011.

RAUCHENZAUNER, M.; SCHMID, A.; HEINZ-ERIAN, P.; KAPELARI, K.; FALKENSAMMER, G.; GRIESMACHER, A.; FINKENSTEDT, G.; HOGLER, W. Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, v.92, n.2, p.443-449,2007.

REINEHR, T.; ROTH, C.L. A New Link Between Skeleton, Obesity and Insulin Resistance: Relationships Between Osteocalcin, Leptin and Insulin Resistance in Obese Children Before and After Weight Loss. **Int J Obes (Lond)**, v.34, p.852-8, 2010.

RIZZO, A.C.; GOLDBERG, T.B.; SILVA, C.C.; KUROKAWA, C.S.; NUNES, H.R.; CORRENTE, J.E. Metabolic Syndrome Risk Factors in Overweight, Obese, and Extremely Obese Brazilian Adolescents. **Nutr J.**, v.30, p.12-19, 2013.

RIZZOLI, R.; BIANCHI, M.L.; GARABÉDIAN, M.; MCKAY, H.A.; MORENO, L.A. Maximizing Bone Mineral Mass Gain During Growth for the Prevention of Fractures in the Adolescents and the Elderly. **Bone**, v.46, n.2, p.294-305, 2010.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: Texto e Atlas em Correlação com a Biologia Celular e Molecular.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

SAITO, M.L.; SILVA, L.E.V.; LEAL, M.M. **Adolescência: Prevenção e Risco.** 2ªed.São Paulo: Atheneu, 2008.

SARAIVA, G.L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.46, n.1 p.72-77, 2002.

SEIBEL, M.J. Bone Turnover in Nutrition-Related Disorders Markus. **Wien Med Wochenschr**, v.157, n.23, p.582-822,2007.

SILVA, C.C.; GOLDBERG, T.B.L.; NGA, H.S.; KUROKAWA, C.S.; CAPELA, R.C.; TEIXEIRA, A.S.; DALMAS, J.C. Impact of Skeletal Maturation on Bone Metabolism Biomarkers and Bone Mineral Density in Healthy Brazilian Male Adolescents. **J Pediatr.**, v.87, p.450-460, 2011.

STEINBERGER, J., DANIELS, S.R., ECKEL, R.H., HAYMAN, L., LUSTIG, R.H., MCCRINDLE, B.; MIETUS-SNYDER, M.L.; AMERICAN HEART ASSOCIATION ATHEROSCLEROSIS, HYPERTENSION, AND OBESITY IN THE YOUNG COMMITTEE OF THE COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE YOUNG, COUNCIL ON CARDIOVASCULAR NURSING, AND COUNCIL ON NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND METABOLISM. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation.**, v.119, p.628-647, 2009.

WANG, Q.; YIN, J.; XU, L.; CHENG, H.; ZHAO, X.; XIANG, H.; LAM, H.S.; MI, J.; LI, M. Prevalence of Metabolic Syndrome in a Cohort of Chinese Schoolchildren: Comparison of Two Definitions and Assessment of Adipokines as Components by Factor Analysis. **BMC Public Health.**, v.13, p.249, 2013.

WEAVER, C.M.; GORDON, C.M.; JANZ, K.F.; KALKWARF, H.J.; LAPPE, J.M.; LEWIS, R.; OKARMA, M.; WALLACE, T.C.; ZEMEL B.S. The National Osteoporosis Foundation's Position Statement on Peak Bone Mass Development and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Implementation Recommendations. **Osteoporos Int.** Apr;27(4):1281-1386, 2016.

ZIMMET, P., ALBERTI, K.G.M.M., KAUFMAN, F., TAJIMA, N., SILINK, M., ARSLANIAN, S.; WONG, G.; BENNETT, P.; SHAW, J.; CAPRIO, S.; IDF CONSENSUS GROUP. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents – an IDF Consensus Report. **Pediatr Diabetes**, v.8, p.299-306, 2007.

2. Artigos resultantes do desenvolvimento do Projeto “O impacto de excesso de gordura corporal sobre a densidade mineral óssea e a remodelação óssea em adolescentes sobrepesos, obesos e superobesos”

A seguir, serão apresentados artigos resultantes da realização do projeto “O impacto do excesso de gordura corporal sobre a densidade mineral óssea e a remodelação óssea em adolescentes sobrepesos, obesos e superobesos, estudo aprovado pela FAPESP em 2011 (processo nº 11/05991-0).

Para a dissertação de mestrado, a pesquisa foi direcionada aos “Efeitos da Síndrome Metabólica e seus componentes sobre a massa óssea, sendo parte dos resultados foram apresentados em trabalho científico (NÓBREGA DA SILVA, V.; GOLDBERG, T.B.; MOSCA, L.N.; BISI RIZZO, A.D.A. C.; TEIXEIRA ADOS S.; CORRENTE, J.E. Metabolic Syndrome Reduces Bone Mineral Density in Overweight Adolescents. *Bone*, v.66, p.1-7,2014).

Continuando, para a Tese de Doutorado, realizou-se aprofundamento da temática e das análises e dois trabalhos estão sendo apresentados no corpo dessa Tese.

- **Trabalho 1- Artigo científico de revisão, já publicado:** DA SILVA, V.N.; FIORELLI, L.N.M.; SILVA, C.C.; KUROKAWA, C.S.; GOLDBERG, T.B.L. Do Metabolic Syndrome and Its Components Have an Impact on Bone Mineral Density in Adolescents? *Nutrition & Metabolism* v.14., n.1, p.1-7, 2017.

- **Trabalho 2- Artigo submetido à BONE:** “ Impacto da Síndrome Metabólica e seus componentes sobre a remodelação óssea em adolescents”. DA SILVA, V.N.; GOLDBERG, T.B.L.; FIORELLI, L.N.M.; KUROKAWA, C.S.; SILVA, C.C.; CORRENTE, J.E.

REVIEW

Open Access

Do metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents?

Valéria Nóbrega da Silva¹, Luciana Nunes Mosca Fiorelli¹, Carla Cristiane da Silva², Cilmyery Suemi Kurokawa³ and Tamara Beres Lederer Goldberg^{1*}

Abstract

In recent years, there has been growing concern about the occurrence of metabolic syndrome (MetS) at an early age and its effects on bone mass in adolescents. Adolescence is considered a critical period for bone mass gain. Impaired bone acquisition during this phase can lead to “suboptimal” peak bone mass and increase the risk of osteopenia/osteoporosis and fractures in old age. The objective of this review was to perform a critical analysis of articles that specifically focus on this age group, evaluating the influence of MetS and its components on bone mineral density in adolescents. A possible relationship between this syndrome and bone mass has been demonstrated, but the number of studies addressing this topic in adolescents is small. Despite the scarcity of evidence, the results of those studies show that Metabolic Syndrome is negatively correlated with bone mass and also that some components of MetS are negatively correlated with bone mineral density in adolescents.

However, the associations between MetS and bone mass development need to be further explored in the age group corresponding to adolescence. Further good-quality studies are necessary to complement the understanding of this relationship. **Keywords:** Metabolic syndrome X, Abdominal obesity, Waist circumference, Bone mineral density, Hypertriglyceridemia, Adolescents

Background

Metabolic syndrome (MetS) is a clinical condition characterized by a combination of abdominal obesity, altered glucose metabolism, dyslipidemia, and arterial hypertension. This combination of metabolic alterations predisposes affected individuals to the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus [1, 2]. In addition to the cardiovascular problems extensively documented in the scientific literature, previous studies have shown a possible relationship between MetS and bone mass, however the results are still inconsistent [3–7].

In adults, studies have shown a negative correlation between MetS and bone mineral density (BMD) [3, 6, 8, 9]. These findings have been questioned in a recent systematic

review with meta-analysis, suggesting that BMD at different sites does not differ between adult men and women with and without MetS [10]. However, the authors suggested caution in the interpretation of the results and indicated the need for prospective studies [10]. Among Caucasian Dutch adults, an association with femoral BMD was observed in older women with MetS, even after adjustment for confounding parameters such as body mass index (BMI), age and lifestyle, while no such association was found in older men. Analysis of the cohort showed a lower odds ratio of osteoporosis and fractures in both genders [11]. Unfortunately, that study only evaluated the femoral region [11]. However, the authors emphasized that the presence of MetS could increase fractures of the humerus and ankle. Another hypothesis to explain the diversity of the results of already published studies is the fact that the presence of MetS associated with a reduction in BMD was demonstrated for other ethnic groups and younger individuals, and therefore depends on the population studied.

* Correspondence: tamara@fmb.unesp.br

¹Department of Pediatrics, Discipline of Adolescent Medicine, Postgraduate Program in Gynecology, Obstetrics, and Mastology, Botucatu School of Medicine, UNESP, São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil Full list of author information is available at the end of the article

With respect to adolescence, literature reviews on the relationship between MetS and BMD are sparse [4, 5, 7].

Adolescence is considered a critical period for bone mass gain. The greatest gains in bone occur during this phase when peak bone mass is reached [12]. Impaired bone growth during this period can lead to “suboptimal” peak bone mass and increase the risk of developing osteopenia/osteoporosis and fractures in old age [13, 14].

In view of these considerations, the objective of the present study was to review the possible effects of MetS and its components on BMD in adolescents.

Search strategy and article selection

A literature review was performed. The following electronic databases were searched for articles published over a period of 10 years (January 2004 to June 2015), without language restrictions: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health (LILACS), Medline, PubMed, Scopus, and Cochrane Library.

The following MeSH terms were used alone or in combination: “metabolic syndrome or metabolic syndrome X or plurimetabolic syndrome or MetS or cardiometabolic risk factors or cardiovascular disease or cardiovascular disease risk factors” or “abdominal obesity or waist circumference” or “hypertriglyceridemia” or “HDL cholesterol” or “diastolic blood pressure or systolic blood pressure” or “fasting glucose” and “bone densities or bone mineral density or bone mineral densities or density, bone mineral or bone mineral content or bone mineral contents or bone density or physiological calcification or bone mineralization”, and “adolescents or adolescence or teens or teen or teenagers or teenager or youth or youths”.

Human studies on the association between MetS and bone mass, regardless of sample size, were included if they met the following criteria: overweight adolescents with cardiometabolic risk factors (waist circumference, HDL cholesterol, triglycerides, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, fasting glucose) and aged ≥ 10 years. We considered cohort studies as well as cross-sectional studies. The latter is an anticipation of not finding many prospective studies with a control group. BMD or bone mineral content (BMC) or bone area was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Comments, letters, and articles containing only the abstracts without the full text were excluded.

At the time of the initial database search twenty studies were identified and selected to be included in the review based on the predefined inclusion criteria. After reading the titles and abstracts, 14 studies that did not meet the inclusion criteria for the review were excluded: age of the study population < 10 years, absence of groups of adolescents with excess weight, lack of comparison between eutrophic and

overweight adolescents, absence of cardiometabolic risk factors, use of other methods for the evaluation of BMD, BMC or bone area, and presence of other diseases or syndromes associated with MetS.

Metabolic syndrome and bone mass

Literature reviews on the relationship between a diagnosis of MetS and risk factors during puberty and BMD in adolescents are sparse [4, 5, 7, 14–16]. Table 1 shows the results of some studies on the topic found in the scientific literature according to date of publication and interest in investigating the risk factors of metabolic syndrome, with bone mass evaluated through densitometry in adolescents. Afghani *et al.* [15] studied a cohort of overweight Latin American children and adolescents with a family history of type 2 *diabetes mellitus*. The authors observed that total body BMC was negatively correlated with the presence of markers of insulin resistance; however, they did not evaluate the effects of other MetS components on bone mass. Similar findings have been reported by Pollock *et al.* [16] who evaluated total body BMC and BMD in overweight prepubertal children with and without pre-diabetes. These authors observed a significant reduction in both BMC and BMD in the group with pre-diabetes and hyperinsulinemia. In a subsequent study, Pollock *et al.* [4] compared bone mass between overweight adolescents (14 to 18 years) with and without cardiometabolic risk factors. In that study, BMC was reduced by 5.4% in adolescents that had at least one component of MetS compared to those without any risk factor, and by 6.3% when two or more risk factors were present. The authors found no correlation between elevated triglyceride levels and BMC; however, increased waist circumference, increased visceral fat tissue, fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) showed significant negative correlations with total body BMC. In contrast, HDL-cholesterol and total energy intake were positively associated with BMC. In a comment on the study of Pollock *et al.* [4], Kalkwarf [17] emphasized that these findings were only detected after adjusting total body BMC for fat-free soft tissue mass, assuming that, if the crude BMC values were not adjusted, they would misleadingly indicate that bone mass increases with increasing body weight, a situation previously reported in the literature.

The results published by Mosca *et al.* [18] corroborate these findings by demonstrating a negative correlation between BMD of overweight, obese or extremely obese adolescents and the percentage of fat mass determined by DXA. The authors concluded that the higher the body fat percentage of adolescents, the lower the BMD and BMC [18]. Complementing these considerations, it should be

Table 1 Studies evaluating the association of metabolic syndrome or a separately altered component with BMC, BMD in adolescents

Study	Country	Sample	Design	Outcome measures	Results - association between MetS or risk factors and bone mass
Afghani et al. [15] (8 to 13 years)	California/USA	184 overweight	Cross-sectional	BMC using DXA	Insulin resistance ↓ body BMC
Pollock et al. [16] (7 to 11 years)	Georgia/USA	140 overweight	Cross-sectional	BMC and BMD using DXA	Pre-diabetes ↓BMC and BMD Hyperinsulinemia ↓BMC and BMD
Pollock et al. [4]	Georgia/USA	143 overweight adolescents with cardiometabolic risk factors (14 to 18 years)	Cross-sectional	BMC using DXA	↑HDL-c ↑BMC ≥2 MetS components ↓BMC Increased WC ↑visceral adipose tissue, fasting insulin and HOMA-IR ↓total body BMC
Lawlor et al. [5] (15 years)	United Kingdom	2035 adolescents	Cross-sectional	BMD and BMC using DXA	Hypertriglyceridemia ↑BMD, BMC and in boys Reduced HDL and insulin resistance ↓total body BMD, BMC
Lee et al. [14]	South Korea	618 adolescents (10 to 19 years)	Cross-sectional	BMC using DXA	HOMA-IR ↓BMC in boys
Nóbrega da Silva et al. [7]	Brazil	270 overweight adolescents (10 to 16 years)	Cross-sectional	BMD using DXA	MetS (+) ↓BMD/kg weight lumbar spine, left proximal femur, total and subtotal body Increased WC ↓BMD (lumbar spine and total body) in both genders Hypertriglyceridemia ↓BMD (lumbar spine and total body) in girls.

BMC bone mineral content, BMD bone mineral density, MetS(+) with metabolic syndrome, WC waist circumference

emphasized that the prevalence of MetS is higher among extremely obese adolescents [19].

Lawlor et al. [5] conducted a cross-sectional study involving a sample of 2305 adolescents in an attempt to demonstrate associations of markers related to insulin resistance (fasting glucose and insulin), triglycerides and HDL-cholesterol with BMD. Controlling for the covariates age, height and pubertal stage in multivariate analysis, the authors found no significant correlation between fasting glucose and BMD. Triglycerides were positively correlated with BMD, BMC and bone area in boys. HDL-cholesterol showed an inverse correlation with BMD, BMC and bone area in both genders. After adjusting for fat mass, fasting insulin in boys was inversely correlated with bone mass. According to these authors, this finding after adjustment for fat mass should be treated with caution and further prospective studies are needed to replicate and explore the results.

A recent study published by Brazilian researchers found a reduction in BMD at different sites in overweight adolescents with MetS when compared to adolescents in the same nutritional condition, but without MetS. Furthermore, adolescents with two or more risk factors for MetS exhibited a significant reduction in bone mass compared to those with no or only one risk factor. Among the MetS components, waist circumference was the determinant factor for BMD reduction [7].

It can be observed that the majority of the studies

found were transversal with evaluation of bone densitometry through DXA. In relation to bone histomorphometry, quantitative histological evaluation of calcified bone biopsy performed to obtain information on remodeling and bone structure, a recent experimental study was detected, being constructed to evaluate, among other parameters, the bone histomorphometry of the tibia and vertebra of experimental animals, in the growth phase and mature, who received a diet rich in saturated fat and sucrose (HFS), against animals considered controls, who received diet chow. The authors concluded that the animals submitted to HFS developed a phenotype characterized by excess visceral fat, which presented through increased abdominal circumference and body weight, non-alcoholic hepatic steatosis, and a 334% increase in basal insulinemia in those in the growth phase and 86% in mature rats, indicating insulin resistance, alterations that resembled metabolic syndrome comorbidities. The mature rats maintained in this scheme also developed pressure alterations and a reduction in HDL cholesterol. In addition, after 27 weeks of follow-up, the animals presented a reduction in active osteocalcin (OC). These animals also presented reduced calcemia and increased phosphataemia, in addition to a reduction in the bone surface, thickness of the osteoid, with more important alterations in the vertebral bones than in the tibia, since these suffered the impact of the load. The authors proposed that metabolic syndrome caused by dietary HFS intake increased the porosity of the cortex of the tibia [20].

Puberty and evaluation of bone mass

The period of puberty is characterized by the occurrence of a fundamental process, i.e., the maximum acquisition of BMC [12, 21–24]. Bone tissue is composed of cells, called osteoblasts and osteoclasts, minerals (calcium and phosphorus), and an organic matrix consisting of collagen and non-collagen proteins. Osteoblasts synthesize and mineralize the protein matrix, while osteoclasts promote bone resorption, maintaining the bone tissue in a constant process of remodeling. During childhood and adolescence, the rate of bone formation exceeds that of bone resorption, favoring bone acquisition [22, 25]. Approximately 40 to 45% of adult bone mass is acquired during adolescence [26]. In this respect, periods of skeletal growth, especially during adolescence, are fundamental for peak bone mass acquisition and to reduce the risk of developing skeletal morbidities such as osteopenia/osteoporosis and fragility fractures in old age [13, 14, 21, 27]. In both genders, peak bone mass acquisition occurs around seven or eight months after maximum longitudinal bone growth (growth spurt) as a result of high concentrations of hormones [22, 24, 25, 28, 29].

The occurrence of low bone mass in children and adolescents has been identified in recent years and has raised the interest of the scientific community [4, 30]. On the one hand, there is growing awareness that bone mineral mass acquired at the end of growth and its development are crucial for reducing the risk of osteoporosis in the future. On the other hand, osteoporosis is increasingly more prevalent and also occurs in young patients, since BMD in these age groups depends on peak bone mass acquired by the end of the second decade of life [31].

The increase in recent decades in the frequency of fractures in childhood from 35% to 65% has raised concerns that the current lifestyle is compromising early bone health [30]. Bone densitometry detects bone mass losses of less than 5%. The interpretation of DXA results in the pediatric population is a challenge because of the changes in bone size and geometry that occur during growth and child development. Adequate interpretation of the results should take into consideration skeletal maturity, pubertal development, ethnic background, weight, and height of the patient [25].

Metabolic syndrome, risk factors and bone mass

The presence of central obesity, defined by increased waist circumference, and at least two of the following four criteria are necessary for the diagnosis of MetS: triglyceride elevation (≥ 150 mg/dL); reduction in HDL-cholesterol (< 40 mg/dL); arterial hypertension (SBP ≥ 130 /DBP ≥ 85 mmHg); and fasting hyperglycemia (blood glucose ≥ 100 mg/dL), or previously diagnosed type 2 diabetes. [1]. According to Nóbrega *et al.* [7], the prevalence of MetS was 14% among 271 adolescents,

being 13.29% and 15.93% for female and male adolescents respectively. In relation to the components of MetS, there was a higher prevalence in the increase in waist circumference (67.82%), reduction in HDLc (32.09%), Hypertension (22.62%), Hypertriglyceridemia (19.78%), and Hyperglycemia (3.37%).

Within the global context of an increasing prevalence of obesity and other cardiovascular risk factors in children and adolescents, the role of MetS is particularly important, however, despite this, it has been little investigated in the literature. In addition to the health problems already documented in the scientific literature, previous studies have provided indicators of a relationship between MetS and bone mass in the young and adult population, but the results are still inconsistent [3, 4, 6, 7].

Waist circumference and bone mass

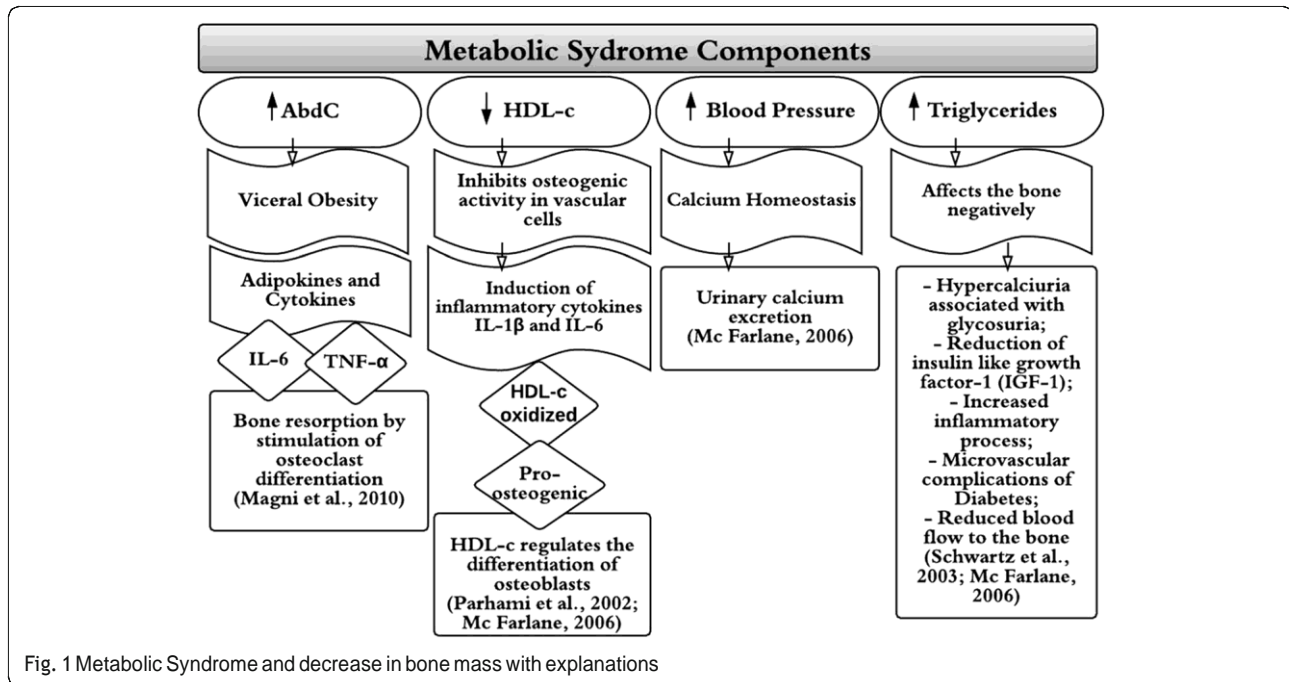
Several mechanisms of action can be proposed for the repercussions of MetS components on bone mass (Fig. 1).

Visceral obesity determined by the evaluation of waist circumference is an important factor that contributes to the negative association with BMD, suggesting that fat, particularly visceral fat, is deleterious to bone mass [4, 18, 32, 33]. In addition to its role in the storage and mobilization of lipids, visceral fat has also been considered an endocrine organ that releases adipokines and cytokines, including proinflammatory molecules such as interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) [34]. There is consensus that IL-6 and TNF- α promote bone resorption by stimulating the differentiation of osteoclasts

[35] (Fig. 1). Furthermore, the accumulation of visceral fat, lipid profile alterations and blood pressure changes, the main components involved in MetS, are significantly correlated with low serum levels of osteocalcin in the adult population, which is considered a sensitive marker of bone formation [36, 37].

In obese children, circulating osteocalcin levels were found to be lower than in eutrophic children and were positively correlated with the presence of insulin resistance and negatively with serum leptin concentration [38]. Recently, Kim *et al.* [39] investigated the association of serum total osteocalcin with obesity and MetS in Korean children and identified significantly lower osteocalcin levels in overweight and obese children compared to the mean values obtained for eutrophic children. The authors observed a negative correlation between osteocalcin and adiposity. This significant negative correlation between osteocalcin and body fat percentage was maintained even when the variables were adjusted for gender and age. The authors also found significant differences in osteocalcin and MetS

between groups. Participants without MetS components had significantly higher osteocalcin levels



than those with one or two risk factors for MetS, in addition to increased waist circumference.

Regarding other factors with a negative impact on bone metabolism, elevated leptin concentrations are detected in obese children and adolescents based on the fact that they accelerate bone resorption and reduce bone formation. The consequences are alterations in the bone microstructure of these individuals and an increased fracture risk [40, 41]. Two mechanisms of action of leptin on bone mass have been proposed: one through sympathetic activity in which leptin binds to hypothalamic receptors, increasing the expression of RANKL and consequently bone resorption, and the other through cocaine- and amphetamine-regulated transcription, which results in the inhibition of RANKL [42, 43].

Dyslipidemia and bone mass

Knowledge of the mechanisms related to the participation of HDL-cholesterol in the calcification of vascular lesions can be applied to the understanding of its effect on skeletal formation [44]. A possible explanation of the effect of HDL-cholesterol is that this lipoprotein inhibits the osteogenic activity of vascular cells by inducing inflammatory cytokines such as IL-1 β and IL-6. Oxidation of HDL-cholesterol renders it pro-osteogenic, suggesting that HDL-cholesterol regulates the differentiation of osteoblasts, the cells involved in the formation of bone tissue [44] (Fig. 1). Also regarding the detection of hypercholesterolemia, Abramowicz et al. [45] observed negative correlations of lumbar spine BMD and total body BMC with increased total cholesterol in overweight/obese girls, but not in boys. The authors suggested that the risk of cardiovascular events and osteoporosis later in life

would be higher in these girls.

In adults, a previous study highlighted that elevated levels of triglycerides are negatively correlated with femoral neck BMD in postmenopausal women and are detrimental to bone mass [3]. Thus, it appears that high levels of triglycerides are also harmful to bone in adolescents [7]. A negative correlation with BMD at all sites analyzed has been observed in adolescent girls aged 10 to 16 years [7]. Bredella et al. [46] focused on bone marrow fat since this is the site of stem cell differentiation into osteoblasts, the cells responsible for bone formation. In that study, the authors used magnetic resonance spectroscopy to accurately measure bone marrow fat content in 106 obese subjects ranging in age from 19 to 45 years. The study revealed high levels of bone marrow fat in subjects with increased liver and muscle fat content and these results were independent of body mass index, age and exercise status. Furthermore, HDL-cholesterol was associated with a lower risk of heart disease and was inversely associated with bone marrow fat content. The authors observed that triglycerides were positively correlated with bone marrow fat, possibly because this type of fat stimulates osteoclasts, the cells that degrade bone tissue. The authors highlighted the fact that high levels of bone marrow fat increase the risk of fracture [46].

Arterial hypertension and bone mass

Arterial hypertension can be associated with abnormal calcium homeostasis, resulting in an increase in the urinary

excretion of this mineral [44] (Fig. 1). An association between low BMD and arterial hypertension has been described in men and in postmenopausal women [47, 48]. However, Pollock *et al.* [4] found no association between arterial hypertension and bone mass in overweight adolescents. Pludowski *et al.* [49] reported the presence of lower bone mass evaluated based on total body BMC in 94 adolescents (21 girls and 73 boys) with primary hypertension compared to a control group without hypertension ($n = 562$) after adjusting for body weight and lean mass. Although reduced, BMC was within the physiological range. The hypothesis of that study was based on the fact that, in adults, both events (hypertension and osteoporosis) result from a reduction in physical activity and poor eating habits such as diets rich in sodium and low in calcium. Afgahani and Goran [50] suggested hypertension to be a risk factor for osteopenia observed in 187 overweight Latino children and adolescents. This risk was more evident in adolescent boys in late puberty.

Hyperglycemia and bone mass

There is no consensus in the literature regarding the association between altered glucose levels and BMD during adolescence. The mechanisms have not yet been fully unraveled and studies suggest that abnormal glucose levels may negatively affect bone through multiple pathways, including an increase in the concentrations of advanced glycated end-products, hypercalcuria associated with glycosuria, a reduction in insulin-like growth factor 1, an increase in inflammatory processes and cytokines, and microvascular complications resulting from diabetes and the consequent reduction in blood flow to bone [44, 51] (Fig. 1). Within this context, further studies are needed to explore these associations [44].

Conclusion

The associations between MetS and bone mass development in adolescents have not been widely explored and the results have been poorly enlightening. Prospective studies are therefore necessary to explore these associations since the presence of low BMD during adolescence can significantly compromise peak bone mass acquisition, with a consequent risk of fractures during this phase of life and bone fragility later in life.

Abbreviations

BMC: Bone mineral content; BMD: Bone mineral density; BMI: Body mass index; DBP: Diastolic blood pressure; DXA: Dual energy X-ray bone densitometry; HDLc: HDL cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; IDF: International Diabetes Federation; MetS: Metabolic syndrome; SBP: Systolic blood pressure; WC: Waist circumference

Acknowledgements

Supported by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) – Grants (07/07731-0, 2011/05991-0 and 2015/04040-2) and Pro-Rector for Research of UNESP. Funding FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa

Availability of data and material

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the writing of this review-article.

Authors' contributions

All authors have read and agreed to the publication of this paper. VNS and TBLG wrote the first draft and, together with LNMF, CCS and CSK contributed equally to this study by providing opinions and constructive criticism regarding the content.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable in this section.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable in this section.

Author details

¹Department of Pediatrics, Discipline of Adolescent Medicine, Postgraduate Program in Gynecology, Obstetrics, and Mastology, Botucatu School of Medicine, UNESP, São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil.

²Department of Physical Education, University of North Paraná, Jacarezinho,

Paraná, Brazil. ³Clinical and Experimental Pediatric Research Center, Department of Pediatrics and Postgraduate Program in Tropical Disease, Botucatu School of Medicine, UNESP, São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Received: 18 August 2016 Accepted: 21 December 2016
Published online: 04 January 2017

References

- Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, IDF Consensus Group, *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299–306.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119:628–47.
- Kim HY, Choe JW, Kim HK, *et al.* Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int*. 2010;86:350–8.
- Pollock NK, Bernard PJ, Gutin B, *et al.* Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors. *J Pediatr*. 2011;158:727–34.
- Lawlor DA, Sattar N, Sayers A, *et al.* The association of fasting insulin, glucose, and lipids with bone mass in adolescents: findings from a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2068–76.
- Kim T, Park S, Pak YS, *et al.* Association between metabolic syndrome and bone mineral density in Korea: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2008. *J Bone Miner Metab*. 2013;1:1–11.
- Nóbrega VS, Goldberg TB, Mosca LN, *et al.* Metabolic syndrome reduces bone mineral density in overweight adolescents. *Bone*. 2014;66:1–7.
- Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int*. 2010;21:425–31.
- Szulc P, Varennes A, Delmas PD, *et al.* Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2010;25:446–1454.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, *et al.* Fracture risk and bone mineral density in metabolic syndrome: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3306–14.
- Muka T, Trajanoska K, Kiefte-de Jong JC, Oei L, Uitterlinden AG, Hofman A, *et al.* The Association between metabolic syndrome, bone mineral density,

hip bone geometry and fracture risk: the Rotterdam study. *PLoS One*. 2015;6:1–15.

12. Boot AM, Ridder MA, VanderSluis IM, et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone*. 2010;46:336–41.
13. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010;46:294–305.
14. Lee K. Sex-specific relationships between insulin resistance and bone mineral content in Korean adolescents. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:177–82.
15. Afghani A, Cruz ML, Goran MI. Impaired glucose tolerance and bone mineral content in overweight Latino children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:372–8.
16. Pollock NK, Bernard PJ, Wenger K, et al. Lower bone mass in prepubertal overweight children with prediabetes. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2760–9.
17. Kalkwarf HJ. Adiposity and bone: the influence of subcutaneous versus visceral fat and insulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158:698–700.
18. Mosca LN, Goldberg LTB, Nóbrega VS, et al. Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition*. 2014;30:847–52.
19. Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, et al. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J*. 2013;30:12–9.
20. Lavet C, Martin A, Linossier M, Bossche AV, Laroche N, Thomas M, Gerbaix M, Ammann P, Fraissenon A, Lafage-Proust MH, Courteix D, Vico L. Metabolism disturbances: kinetic and reversibility studies in growing and adult rats. *J Bone Miner Res*. 2016;31:98–115.
21. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int*. 2000;11:985–1009.
22. Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS, et al. Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea. *J Pediatr*. 2004;80:461–7.
23. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, et al. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex*. 2009;51:55–17.
24. Moretto MR, Silva CC, Kurokawa CS, et al. Bone mineral density in healthy female adolescents according to age, bone age and pubertal breast stage. *Open Orthop J*. 2011;5:324–30.
25. Campos LMA, Liphais BL, Silva CAA, et al. Osteoporose na infância e adolescência. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:481–8.
26. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, et al. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:2245–50.
27. Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:2090–6.
28. Vargas DM, Rigotti T, Gütz CNRM, et al. Mineralização óssea em crianças com diabetes melito tipo 1. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:253–7.
29. Goldberg TBL, Silva CC, Hong SN, et al. Bone biomarkers and bone mineral density in healthy male adolescents: Impact of biological maturation. *Acta Paediatrica*. 2009;98(Suppl S460):146.
30. Bachrach LK, Sills IN. Section on endocrinology. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127:189–94.
31. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41:486–95.
32. Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. Adolescent girls visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1247–55.
33. Júnior IF, Cardoso JR, Christofaro DG, et al. The relationship between visceral fat thickness and bone mineral density in sedentary obese children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2013;20:13–37.
34. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96:939–49.
35. Magni P, Dozio E, Galliera E, et al. Molecular aspects of adipokine-bone. *Curr Mol Med*. 2010;10:522–32.
36. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:827–32.
37. Bae SJ, Choe JW, Chung YE, Kim BJ, Lee SH, Kim HY, et al. The association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans. *Osteoporos Int*. 2011;22:2837–46.
38. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:852–8.
39. Kim GS, Jekal Y, Kim HS, Im JA, Park JY, Chu SH. Reduced serum total osteocalcin is associated with central obesity in Korean children. *Obes Res Clin Pract*. 2013;8:230–37.
40. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone*. 2011;48:189–96.
41. Dimitri P, Jacques RM, Paggiosi M, King D, Walsh J, Taylor ZA, et al. Leptin may play a role in bone microstructural alterations in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100:594–602.
42. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:161–66.
43. Foo JP, Polyzos SA, Anastasilakis AD, Chou S, Mantzoros CS. The effect of leptin replacement on parathyroid hormone, RANKL-osteoprotegerin axis, and Wnt inhibitors in young women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2252–8.
44. McFarlane SI. Bone metabolism and the cardiometabolic syndrome: pathophysiologic insights. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1:53–7.
45. Abramowicz P, Konstantynowicz J, Bialokoz-Kalinowska L, et al. High cholesterol levels may be associated with an increased osteoporosis risk in obese girls. *Bone*. 2009;45:S85.
46. Bredella MA, Gill CM, Gerweck AV, et al. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. *Radiology*. 2013;269:534–41.
47. Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens*. 2003;17:107–10.
48. Bahtiyar G, Farag A, Guber H, et al. Assessment of hypertension as a risk factor for low bone mineral density in elderly men. *J Clin Densitom*. 2005;8: 40.
49. Pludowski P, Litwin M, Sladowska J, et al. Bone mass and body composition in children and adolescents with primary hypertension: preliminary data. *Hypertension*. 2008;51:77–83.
50. Afghani A, Goran MI. Lower bone mineral content in hypertensive compared with normotensive overweight Latino children and adolescents. *Am J Hypertens*. 2007;20:190–6.
51. Schwartz AV. Diabetes mellitus: Does it affect bone? *Calcif Tissue Int*. 2003; 73:515–9.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Trabalho 2- Artigo submetido à BONE (versão português)

Impacto da Síndrome Metabólica e seus componentes sobre a remodelação óssea em adolescentes

Valéria Nóbrega da Silva^a, Tamara Beres Lederer Goldberg^{a*}, Luciana Nunes Mosca Fiorelli,^a Cilmary Suemi Kurokawa^b, Carla Cristiane da Silva^c, Anapaula da Conceição Bisi Rizzo^a, José Eduardo Corrente^d

^aPrograma de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Disciplina de Medicina do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP 18618-970, Brasil. Email-valerianutry@gmail.com (V.N.S.); tamara@fmb.unesp.br (T.B.L.G); lunutricionista@yahoo.com.br (L.N.M.F.); anapaula.rizzo@uol.com.br (A.C.B.R.).

^bLaboratório de Pesquisa Clínica e Experimental em Pediatria, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, SP, UNESP, SP18618-970, Brasil. E-mail: kurokawa@fmb.unesp.br (C.S.K.).

^cDepartamento de Educação Física, Universidade do Norte do Paraná, Paraná, Brasil. E-mail: ccsilva@uenp.edu.br (C.C.S).

^dDepartamento de Estatística, Instituto de Biociências, UNESP, SP, Botucatu, SP18618-970, Brasil. E-mail: jecorren@ibb.unesp.br (J.E.C.)

*Autor Correspondente:

Tamara Beres Lederer Goldberg, MD, PhD
Departamento de Pediatria, Disciplina de Medicina do Adolescente
Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista - UNESP
Distrito de Rubião Júnior – s/nº - 18618-970 – Botucatu – SP – Brazil.
Email: tamara@fmb.unesp.br
Tel: +55 (14) 3811-6274 / 3811-6083

Resumo

Introdução: A osteoporose e a Síndrome Metabólica (MetS) são consideradas doenças que acometem os indivíduos e que resultam em sérios problemas relacionados à saúde pública, reduzindo a qualidade de vida de seus portadores, resultando em maior morbi-mortalidade e consumindo gastos vultuosos. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da MetS sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) e marcadores bioquímicos de formação óssea e de reabsorção óssea em adolescentes com excesso de peso.

Métodos: Estudo transversal descritivo e analítico avaliou 271 adolescentes, de ambos os sexos (10 a 16 anos). Detectou-se na amostra total, 42 adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS (14%). Da mesma amostra total, selecionou-se 42 adolescentes com excesso de peso e ausência de MetS, pareados por idade cronológica, idade óssea e critérios de desenvolvimento pubertário para cada um dos sexos. Os adolescentes foram submetidos à antropometria, aferição da pressão arterial, exames bioquímicos, avaliação da DMO e dos biomarcadores ósseos, osteocalcina (OC), fosfatase alcalina óssea (FAO) e telopeptídeo carboxiterminal (S-CTx).

Resultados: Os adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS apresentaram diminuição significativa das concentrações de marcadores FAO, OC e S-CTx frente ao grupo pareado, a exceção do marcador OC no sexo masculino. Verificou-se correlação negativa e significativa entre DMO e FAO, OC e S-CTx para o sexo feminino. Adolescentes com três componentes apresentaram valores inferiores de FAO e OC em relação aqueles com zero, um e dois componentes para MetS.

Conclusão: A presença de MetS é prejudicial ao desenvolvimento da massa óssea em adolescentes.

Palavras-Chave: Adolescentes; Densidade Mineral óssea; Remodelação óssea; Turnover Ósseo; Síndrome Metabólica; Osteocalcina.

1. Introdução

A osteoporose e a Síndrome Metabólica (MetS) são consideradas doenças que acometem os indivíduos e que resultam em sérios problemas relacionados à saúde pública, reduzindo a qualidade de vida de seus portadores, associa-se a maior morbimortalidade a longo prazo e consumindo gastos vultuosos [1]. A ocorrência da MetS em adolescentes está associada a risco aumentado de doenças cardiovasculares, problemas psicossociais, metabolismo anormal de glicose, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), síndrome dos ovários policísticos (SOP), apnéia obstrutiva do sono (AOS), transtornos mentais, complicações ortopédicas e distúrbios no desenvolvimento motor [2,3,4]. Além desses agravos, já extensamente documentados na literatura científica, estudos prévios demonstraram de forma não definitiva uma relação entre a ocorrência de MetS e possível agressão a massa óssea em população jovem e adulta [5,6,7,8,9].

Na adolescência, o período de desenvolvimento pubertário merece destaque, principalmente no que diz respeito à aquisição do conteúdo mineral ósseo (CMO). Durante o processo de desenvolvimento há modelação e remodelação óssea com liberação no soro de substâncias reconhecidas como marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, que resultam da atividade dos osteoclastos e osteoblastos, células associadas ao metabolismo ósseo. Nessa fase da vida, a formação óssea é mais intensa do que a reabsorção. Esses biomarcadores são divididos em três categorias: enzimas, secretadas por células envolvidas na remodelação óssea; produtos da quebra do colágeno, e produtos advindos da síntese de um osso novo. Em situações fisiológicas normais, a reabsorção e a formação são fenômenos dependentes, e o predomínio de um sobre o outro pode resultar em ganho ou perda de massa óssea [10].

A relação da massa óssea frente à ocorrência da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes tem sido assunto de interesse de alguns pesquisadores [6,7,8,9, 11], uma vez que, o comprometimento do incremento ósseo durante este período pode levar a um pico de massa óssea “subótimo” e a um maior risco de desenvolvimento de osteopenia/osteoporose e fraturas na senilidade [12,13].

Recentemente uma revisão sistemática da literatura permitiu apresentar uma análise crítica de estudos que focaram especificamente o período da adolescência, avaliando a influência da MetS e seus componentes sobre a densidade mineral óssea nessa faixa etária. A possível relação entre essa síndrome e a massa óssea foi demonstrada, mas o número de estudos abordando esse tópico em adolescentes

ainda é escasso [11]. Apesar da escassez de evidências, os resultados de alguns estudos revelam que a Síndrome Metabólica está negativamente correlacionada com a massa óssea e, também, que alguns componentes da MetS são correlacionados negativamente com a densidade mineral óssea em adolescentes [6, 8,13,14].

Os principais componentes envolvidos na MetS como acúmulo de gordura visceral, alterações do perfil lipídico e da pressão arterial, correlacionam-se significativamente com baixos níveis séricos de OC em população adulta [15, 16]. Em adolescentes a relação entre Síndrome Metabólica e marcadores de formação e de reabsorção óssea não é completamente conhecida. No entanto, algumas evidências apontam correlação negativa entre níveis séricos do marcador ósseo osteocalcina e fatores de risco metabólico em crianças e adolescentes obesos [17,18].

Diante dos resultados, já divulgados na literatura especializada [8,11], torna-se relevante avaliar o comportamento de alguns biomarcadores ósseos de formação (FAO e OC) e de reabsorção (S-CTx) em adolescentes com Síndrome Metabólica, para que confirmemos nossa hipótese de que, a Síndrome Metabólica e seus componentes apresentam impacto negativo sobre a massa óssea, ainda que diagnosticada nas duas primeiras décadas da vida. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da Síndrome Metabólica e de cada componente sobre a DMO e sobre os marcadores bioquímicos de formação e de reabsorção óssea em adolescentes.

2. Métodos

2.1 Desenho do estudo e participantes

Trata-se de um estudo transversal descritivo e analítico, quando de uma amostra composta por 271 adolescentes com excesso de peso foram selecionados 84 adolescentes pareados com e sem presença de MetS.

Todos os adolescentes com presença e ausência de MetS e com excesso de peso, de ambos os sexos foram recrutados no momento da primeira consulta no Ambulatório de Medicina do Adolescente do Hospital das Clínicas-UNESP, entre os anos de 2011 a 2013.

O projeto foi aprovado previamente pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) parecer 1.399.709 /2016 (ANEXO I). O consentimento e o assentimento livre e esclarecido foram obtidos de todos os pais ou responsáveis e dos adolescentes, respectivamente, que participaram de forma voluntária desse estudo (APÊNDICE I).

Os critérios de inclusão para o estudo foram adolescentes entre 10 à 16 anos, com excesso de peso (índice de massa corporal [IMC] \geq 85º percentil para sexo e idade) e com estatura entre o 5º e o 95º percentil para cada faixa de idade, segundo as curvas de crescimento elaboradas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* [19]. Os adolescentes não foram incluídos se apresentassem peso superior a 100 kg (inviabilidade da realização da densitometria óssea no aparelho localizado em nosso HC da Faculdade de Medicina -UNESP), histórico de prematuridade ou de baixo peso ao nascimento, os submetidos à terapia prolongada com corticóides ou que haviam utilizado suplementação com cálcio e/ou ferro nos últimos 12 meses que antecederam a pesquisa, presença de doenças crônicas, utilização de drogas que afetam negativamente o metabolismo ósseo, como anticonvulsivantes ou antiácidos com alumínio e adolescentes que fizessem uso exclusivo de dietas vegana e vegetariana, com alto consumo de fibras, valores superior ao recomendado para a idade, >26 g/dia para o sexo feminino e para sexo masculino >31 g/dia (9-13 anos) e >38 g/dia (14-16anos) [20], cafeína >300 mg/dia (>3 xícaras de café por dia) [21] ou consumo de refrigerantes acima de 500ml/dia [22,23] e os que não consumissem produtos lácteos diariamente. Os adolescentes não poderiam ser tabagistas nem etilistas, e nem estar vinculados a qualquer modalidade esportiva extra escolar, à exceção apenas das aulas de Educação Física do próprio colégio, com duração inferior a duas horas semanais. Foi ainda motivo de não inclusão presença de doença metabólica, endócrina ou genética constatada pela história da moléstia atual, pelo

exame físico geral e especial, em procedimentos laboratoriais ou de radiodiagnóstico, além de qualquer alteração do ciclo menstrual que pudesse reportar à presença de Síndrome do Ovário Policístico (SOP) entre as meninas avaliadas. Também não foram incluídas as que utilizavam algum método hormonal anticoncepcional e as adolescentes grávidas no momento da avaliação ou aquelas previamente grávidas.

Os adolescentes de ambos os sexos foram excluídos em caso de não comparecimento a todos os compromissos agendados para aferição das medidas antropométricas ou coleta de sangue ou que não seguiram os critérios preconizados para o procedimento da coleta, como ausência de jejum por pelo menos 10hs.

Nossa amostra de estudo constituída por 84 indivíduos não diferiu daquela composta por 271 indivíduos incluídos inicialmente (APÊNDICE II). Entretanto, na amostra de 271 adolescentes observou-se que um percentual elevado deles (82%) apresentava-se com algum dos componentes alterados para o diagnóstico de Mets, 49 (18%) indivíduos foram classificados com ausência de alteração bioquímica; 79 (29%) indivíduos apresentaram apenas uma alteração bioquímica dentre as possíveis para o diagnóstico de MetS, 101 (37%) indivíduos apresentaram duas alterações bioquímicas e, 42 (16%) indivíduos apresentaram três alterações bioquímicas para o diagnóstico de MetS. Assim, por motivos metodológicos, a amostra final foi composta por 84 adolescentes, devido a necessidade de analisar dois grupos pareados de indivíduos com presença e ausência de MetS, sendo o pareamento realizado pela idade cronológica, idade óssea e estágio de desenvolvimento puberal para cada um dos sexos.

2.2 Avaliação Antropométrica e Aferição de Pressão Arterial

As medidas de peso (kg) e estatura (cm) foram obtidas com os adolescentes utilizando um mínimo de roupa possível e sem calçados [24]. O IMC (kg/m^2) foi calculado a partir do peso e estatura e os valores de IMC percentil foram obtidos pelo Programa Epi Info versão 35.1., que utiliza como referência as curvas do *Centers for Disease Control and Prevention* [19] segundo o sexo e idade. A Academia Americana de Pediatria [25], considera sobrepesos aqueles com IMC $\geq 85^{\circ}$ percentil e $< 95^{\circ}$, obesos $\geq 95^{\circ}$ e 99° percentil e superobesos com IMC $> 99^{\circ}$ percentil [26]. A circunferência abdominal (cm) foi obtida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no final de uma expiração normal [24]. As medidas foram repetidas em triplicata por avaliador treinado.

A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada com o adolescente sentado, após 5 minutos de repouso. A medida foi obtida pelo valor médio de 3 aferições, em

intervalos de 3 minutos, no braço direito, pelo método auscultatório e o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio adequadamente calibrado e com manguito adequado à circunferência do braço [26].

2.3 Avaliação dos estágios de Maturação Sexual e de Maturação Esquelética

A avaliação dos estágios de maturação sexual foi realizado por um médico experiente, através da inspeção visual de mamas (sexo feminino) e dos genitais (sexo masculino), o resultado foi confrontado aos critérios de Tanner [28,29]. Houve não aceitação do exame entre as adolescentes (n=4) e entre os adolescentes (n=7).

A avaliação da maturação esquelética foi obtida pela obtenção da idade óssea (IO) a avaliação do grau de maturação esquelética. O método utilizado foi o de Greulich & Pyle [30] chamado de método GP, em que se faz a radiografia de mão e punho a ser posteriormente comparada ao Atlas. Este exame foi realizado sob supervisão e orientação de profissional especializado, que desconhecia as características antropométricas e densitométricas dos adolescentes (avaliador cego).

2.4 Avaliação Bioquímica

Amostras de sangue foram obtidas pela manhã, após 10hrs de jejum pelos adolescentes, e coletadas por técnicos treinados de laboratório, sendo dosados no Laboratório Central do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. As Amostras de sangue foram coletadas por punção venosa e centrifugadas por 15 minutos a 1.500 g para a separação do soro; as amostras de soro foram armazenadas a -70 °C até a análise dos biomarcadores fosfatase alcalina (FAO) e osteocalcina (OC).

A osteocalcina foi dosada através do Metra™ Osteocalcin EIA kit –Biosystems como indicador de remodelação óssea. O imunoensaio Metra™ *Osteocalcin*, competitivo, mediu quantitativamente a osteocalcina intacta no soro. Para o ensaio foram utilizadas tiras revestidas de osteocalcina, um anticorpo anti-osteocalcina de rato, um conjugado com fosfatase alcalina (IgG) anti-rato e um substrato p-Nitrofenil-fosfato (pNPP) para quantificar a osteocalcina no soro. A leitura foi realizada em microleitor de ELISA, no comprimento de onda de 405 nm. O ensaio foi realizado no Laboratório Experimental da Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

A fosfatase alcalina específica do osso foi medida quantitativamente no soro através do Metra™ BAP EIA kit – Biosystems como um indicador da atividade osteoblástica. O ensaio Metra™ BAP é um imunoensaio quantitativo, num formato

de tira de microtitulação que utilizou um anticorpo monoclonal anti - BAP revestido na tira para captar a BAP na amostra. A atividade enzimática da BAP captada é detectada com um substrato de p-Nitrofenil- fosfato (pNPP). A leitura foi realizada em microleitor de ELISA, no comprimento de onda de 405 nm. O ensaio foi realizado no Laboratório Experimental da Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP.

O telopeptídeo carboxiterminal (S-CTx) foi dosado pelo kit *Elecsys β CrossLAPs/serum* por eletro-imunoquimioluminescência ou ECLIA em equipamento automatizado *ELECSYS – ROCHE* TM. É um ensaio específico para isômeros interligados de fragmentos de colágeno do tipo I, independente de sua natureza. A especificidade do teste é garantida através do uso de dois anticorpos monoclonais, os quais reconhecem de forma linear os octapeptídeos β -8AA. Portanto a metodologia empregada quantifica a forma beta do ácido aspártico do telopeptídeos C-Terminais (β -CTX). Essas dosagens foram realizadas pelo Centro de Doenças Osteometabólicas da UNIFESP (CEDOM).

2.5 Diagnóstico de MetS

A MetS foi definida de acordo com os critérios propostos pelo Consenso organizado pela *International Diabetes Federation-IDF* [31]. O diagnóstico positivo de MetS foi considerado com presença de obesidade central, definida pela circunferência abdominal aumentada (valores $\geq 90^{\circ}$ percentil para circunferência abdominal de acordo com a idade e sexo) utilizando-se a curva proposta por Fernández e colaboradores [32], valores estimados para o conjunto da população de crianças e adolescentes americanos; e pelo menos dois outros dos quatro seguintes critérios: elevação de triglicérides ($\geq 150\text{mg/dL}$); redução do HDL-colesterol ($< 40\text{mg/dL}$); elevação da pressão arterial (PAS ≥ 130 / PAD $\geq 85\text{mmHg}$) e elevação da glicemia de jejum (glicemia $\geq 100\text{mg/dL}$) ou *Diabetes* tipo 2 previamente diagnosticada [13].

2.6 Avaliação da Densidade Mineral Óssea

A DMO (g/cm^2) da coluna lombar (L1-L4), do fêmur proximal total esquerdo, do corpo total e subtotal foram avaliados por densitometria óssea por atenuação de raio x de dupla energia (DXA), utilizando um aparelho Hologic QDR 4500 Discovery A (Hologic Inc., Bedford, MA). Todas as avaliações foram realizadas por apenas uma profissional técnica, habilitada para tal, sem conhecimento da pesquisa. Além disso,

seguiu-se o protocolo de instruções do fabricante do aparelho e as normas preconizadas pela Sociedade Internacional de Densitometria (ISCD) [33].

2.7 Análise Estatística

Os dados foram armazenados em planilha do Excel e analisados através do programa SAS for windows, v.9.2. A normalidade dos dados das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk.

Para caracterização da amostra realizou-se análise descritiva dos dados, distribuições de frequências e medidas de tendência central e de dispersão. Utilizou-se o teste *t Student* nas comparações das idades cronológicas e ósseas e das variáveis antropométricas (peso, estatura, IMC), e dos marcadores ósseos dos adolescentes com presença ou ausência de MetS e seus componentes estratificados por sexo. Para comparar as frequências dos estágios pubertários segundo cada sexo, entre os indivíduos com presença ou ausência de MetS, empregou-se o teste de Qui-quadrado.

Para realizar a correlação entre os níveis séricos dos marcadores e variáveis relativas as DMOs e aos componentes da Síndrome Metabólica utilizou-se correlação de *Pearson*. Todas as análises foram feitas separadamente para cada um dos sexos.

A análise da variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os valores médios de OC, FAO e S-CTx de acordo com o número de componentes da MetS para cada um dos sexos, seguido de teste de comparação múltipla de *Tukey*. Aceitou-se como significância estatística, para todas as análises, quando $p \leq 0,05$.

3.Resultados

Dos 84 adolescentes que compuseram a amostra final, 57% (48) pertenciam ao sexo feminino e 43% (36) ao masculino. A média de idade foi de 12 anos para o sexo feminino e de 13 anos para o masculino, ambos com avanço médio de um ano na idade óssea. Quanto aos critérios de Tanner, 77,40% deles encontrava-se em fase média e tardia da puberdade. Os adolescentes com presença de MetS apresentaram peso e IMC superior ($p < 0,05$) ao verificado entre aqueles sem presença de MetS. Não foram observadas diferenças significativas entre as idades cronológica, óssea, estatura ou estágios de maturação sexual entre os grupos pareados com presença e ausência de Síndrome Metabólica para cada um dos sexos (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos adolescentes com presença e ausência de síndrome metabólica segundo o sexo, idade óssea, estágios de Tanner e medidas antropométricas e Índice de Massa Corporal.

Parâmetros	Feminino (n=48)		Masculino (n=36)		<i>p</i> valor ^a	
	MetS (-) (n=24)	MetS (+) (n=24)	MetS (-) (n=18)	MetS (+) (n=18)		
	Média±DP		Média±DP			
Idade (anos) ^a	11,78±1,29	12,58±1,95	0.102	13,03±1,30	13,42±1,23	0.393
Idade óssea (anos) ^a	13,09±1,75	13,40±2,07	0.582	13,73±0,92	13,86±1,88	0.813
<i>Estágios de Tanner [n]^b</i>	<i>Mamas</i>		<i>Genitais</i>			
Puberdade inicial	1 2	1 (4) 2 (9)	0.690	2 (14)	2 (14)	
Puberdade média	3	8 (35) 6 (29)	0.994	5 (33)	4 (29)	
Puberdade tardia	4 5	14 (61) 13 (62)		8 (53)	8 (57)	
Peso (kg) ^a	58,85±9,46	73,58±13,92	0.000	71,32±14,58	81,10±13,44	0.044
Estatura (m) ^a	1,54±0,07	1,57±0,07	0.167	1,63±0,09	1,64±0,09	0.728
IMC (kg/m ²) ^a	24,61±2,64	29,32±4,16	0.038	26,44±4,22	29,61±4,21	0.030

Nota: ^a Teste t- *Student* ^b Teste Qui-quadrado
MetS (-) Ausência de Síndrome Metabólica. MetS (+) Presença de Síndrome Metabólica
IMC- Índice de Massa Corpórea

Quanto aos componentes da Síndrome Metabólica observou-se que, os adolescentes de ambos os sexos com presença de MetS apresentaram aumento

significativo na circunferência abdominal, nos níveis séricos de triglicérides, nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica. Os níveis séricos de HDLc foram inferiores e significantes nos grupos com MetS. Não houve alteração da glicemia em ambos os sexos com e sem presença de MetS. Ao comparar os valores médios dos biomarcadores ósseos FAO, OC e S-CTx dos adolescentes com ausência ou presença de MetS de acordo com o sexo, observou-se que as adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS apresentaram diminuição significativa dos três biomarcadores ósseos frente o grupo pareado. Já no sexo masculino, os adolescentes com presença de MetS também apresentaram redução nas concentrações médias dos biomarcadores ósseos FAO, OC e S-CTx, porém a diferença significativa foi evidenciada apenas para FAO e S-CTx (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação de adolescentes com presença e ausência de síndrome metabólica segundo o sexo, componentes da MetS e FAO, OC e S-CTx.

Parâmetros	Feminino (n=48)		p valor ^a	Masculino (n=36)		p valor ^a
	MetS (-) (n=24)	MetS (+) (n=24)		MetS (-) (n=18)	MetS (+) (n=18)	
	Média±DP			Média±DP		
Componentes da MetS						
AbdC (cm)	83,70±7,86	94,94±7,48	<.000	86,8±7,35	92,68±9,56	0.051
HDLc (mg/dL)	46,60±10,83	39,62±9,41	0.022	43,77±7,89	36,27±3,21	0.008
PAS (mmHg)	104,70±11,06	117,30±13,64	0.001	116,60±9,84	128,40±13,70	0.005
PAD (mmHg)	63,77±6,79	73,89±8,09	<.000	69,58±5,86	80,79±9,00	0.000
Triglicérides (mg/dL)	88,82±19,80	149,90±52,03	<.000	99,38±41,74	172,60±72,35	0.000
Glicemia de jejum (mg/dL)	82,78±6,19	86,75±8,96	0.085	87,83±6,90	87,22±7,58	0.891
Biomarcadores						
FAO (U/L)	178,10±46,26	121,50±65,68	0.001	244,10 ±56,96	179,70±77,46	0.008
OC (ng/mL)	39,08±16,10	21,02±12,15	<.000	40,07±12,52	31,03±15,59	0.066
S-CTx (ng/mL)	1,56±0,52	1,22±0,46	0.027	1,93±0,33	1,60±0,53	0.034

Nota: ^a Teste t- Student

MetS (-) Ausência de Síndrome Metabólica. MetS (+) Presença de Síndrome Metabólica

FAO – fosfatase alcalina óssea; OC – osteocalcina; S-CTx - telopeptídeo carboxiterminal

AbdC-Circunferência abdominal.HDLc- HDL colesterol. PAS-Pressão arterial sistólica.PAD- Pressão arterial diastólica

Analisando a correlação entre os níveis séricos dos biomarcadores ósseos e as DMOs dos adolescentes, observa-se uma correlação negativa e significativa entre todas

as DMOs e os três biomarcadores ósseos para o sexo feminino com presença de MetS (Tabela 3). Em contrapartida, para o sexo masculino não houve correlação significativa entre as DMOs e os biomarcadores ósseos (Tabela 4).

Tabela 3. Correlação de Pearson entre os biomarcadores ósseos e DMO nos quatro sítios avaliados para adolescentes do sexo feminino com presença e ausência de MetS.

Parâmetros		MetS (-) (n=24)			MetS (+) (n=24)		
		FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)	FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)
DMO coluna (g/cm ²)	<i>r</i>	-0.04088	-0.09311	0.04937	-0.71742	-0.53505	-0.51012
	<i>p</i>	0.873	0.665	0.818	<.000	0.007	0.018
DMO fêmur (g/cm ²)	<i>r</i>	-0.03186	-0.07059	0.09377	-0.52271	-0.68411	-0.54997
	<i>p</i>	0.882	0.743	0.663	0.008	0.000	0.009
DMO corpo total (g/cm ²)	<i>r</i>	-0.04088	-0.16939	0.10861	-0.55568	-0.81760	-0.53838
	<i>p</i>	0.8496	0.428	0.613	0.005	<.000	0.011
DMO subtotal (g/cm ²)	<i>r</i>	-0.04533	-0.18300	0.12481	-0.79215	-0.47089	-0.54338
	<i>p</i>	0.833	0.392	0.561	<.000	0.023	0.010

Nota: FAO – fosfatase alcalina óssea; OC – osteocalcina; S-CTx - telopeptídeo carboxiterminal; DMO - densidade mineral óssea.
MetS (-) Ausência de Síndrome Metabólica. MetS (+) Presença de Síndrome Metabólica
Teste Correlação de Pearson.

Tabela 4. Correlação de Pearson entre os biomarcadores ósseos e DMO nos quatro sítios avaliados para adolescentes do sexo masculino com presença e ausência de MetS.

Parâmetros		MetS (-) (n=18)			MetS (+) (n=18)		
		FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)	FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)
DMO coluna (g/cm ²)	r	-0.42803	0.02406	-0.07669	-0.09165	0.30822	0.01061
	p	0.076	0.924	0.762	0.726	0.228	0.970
DMO fêmur (g/cm ²)	r	-0.20502	0.2714	0.22064	-0.03393	0.30356	-0.03041
	p	0.414	0.274	0.379	0.897	0.236	0.914
DMO corpo total (g/cm ²)	r	-0.31354	0.22305	-0.08190	-0.07856	0.22114	-0.14209
	p	0.205	0.373	0.746	0.764	0.393	0.613
DMO subtotal (g/cm ²)	r	-0.30173	0.22308	-0.08440	-0.05501	0.15457	-0.08828
	p	0.223	0.373	0.739	0.8339	0.5536	0.7544

Nota: FAO – fosfatase alcalina óssea; OC – osteocalcina; S-CTx - telopeptídeo carboxiterminal; DMO - densidade mineral óssea (g/cm²).
MetS (-) Ausência de Síndrome Metabólica. MetS (+) Presença de Síndrome Metabólica
Teste Correlação de *Pearson*.

Quando a mesma análise foi realizada com cada componente da MetS, sendo estes considerados variáveis independentes, e os biomarcadores ósseos (OC, FAO e S-CTx), considerados variáveis dependentes, observou-se que no grupo das adolescentes com presença de MetS o aumento da circunferência abdominal correlacionou-se negativamente com biomarcador S-CTx, o aumento da pressão arterial correlacionou-se negativamente com os biomarcadores FAO e OC, a presença de hipertrigliceridemia correlacionou-se positivamente com FAO e S-CTx. Já no sexo masculino, os adolescentes com presença de MetS a correlação foi negativa e significativa apenas entre aumento dos triglicérides com o biomarcador OC. Nos adolescentes com ausência de MetS a correlação foi positiva e significativa apenas entre PAS e o biomarcador S-CTx (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação de Pearson entre variáveis FAO, OC e S-CTx, e componentes da MetS para adolescentes de ambos os sexos com presença e ausência de MetS.

Componentes da MetS		MetS (-)			MetS (+)		
		FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)	FAO (U/L)	OC (ng/mL)	S-CTx (ng/mL)
Sexo Feminino							
AbdC (cm)	r	-0.29836	-0.07739	-0.24094	-0.32473	-0.24808	-0.46752
	p	0.177	0.732	0.280	0.121	0.242	0.032
HDLc (mg/dL)	r	0.13497	-0.0581	-0.11359	-0.01574	-0.28168	-0.00502
	p	0.539	0.792	0.605	0.941	0.182	0.982
PAS (mmHg)	r	-0.22598	-0.0187	-0.16776	-0.50237	-0.46993	-0.17346
	p	0.311	0.934	0.455	0.014	0.023	0.464
PAD (mmHg)	r	-0.21424	0.00212	-0.20241	-0.35271	-0.4547	-0.02847
	p	0.338	0.992	0.366	0.098	0.029	0.905
Triglicérides (mg/dL)	r	-0.40542	-0.12222	-0.19898	0.46519	0.20343	0.51017
	p	0.055	0.578	0.362	0.022	0.340	0.018
Glicemia (mg/dL)	r	-0.00579	-0.22448	-0.23428	-0.09644	-0.0954	-0.17617
	p	0.979	0.303	0.281	0.654	0.657	0.444
Sexo Masculino							
AbdC (cm)	r	0.45455	0.19324	0.11532	0.14272	0.39229	0.19134
	p	0.058	0.442	0.648	0.598	0.132	0.512
HDLc (mg/dL)	r	0.00244	0.29945	0.05388	-0.33351	-0.18099	-0.07285
	p	0.992	0.227	0.831	0.190	0.487	0.796
PAS (mmHg)	r	0.02191	0.30439	0.34550	0.15801	0.20069	0.37223
	p	0.931	0.219	0.160	0.558	0.456	0.190
PAD (mmHg)	r	0.30301	0.05582	0.53446	0.24027	0.14589	0.26202
	p	0.221	0.825	0.022	0.370	0.589	0.365
Triglicérides (mg/dL)	r	-0.20649	-0.11482	0.22251	-0.22418	-0.48347	-0.15625
	p	0.411	0.650	0.374	0.387	0.049	0.578
Glicemia (mg/dL)	r	-0.19083	-0.1420	0.05144	0.17677	0.13868	-0.14624
	p	0.448	0.568	0.839	0.497	0.595	0.603

Nota: FAO – fosfatase alcalina óssea; OC – osteocalcina; S-CTx - telopeptídeo carboxiterminal; AbdC-Circunferência abdominal. HDLc- HDL colesterol. PAS-Pressão arterial sistólica.PAD- Pressão arterial diastólica
MetS (-) Ausência de Síndrome Metabólica. MetS (+) Presença de Síndrome Metabólica
Teste Correlação de *Pearson*.

Quando realizou-se comparação entre as médias das concentrações dos biomarcadores ósseos e o número de componentes para o diagnóstico de MetS para o sexo feminino observou-se que as adolescentes com três componentes apresentaram valores inferiores de OC em relação aquelas com zero e um componente para MetS. Nas concentrações de FAO, as adolescentes com três componentes apresentaram valores inferiores frente as sem componentes para MetS. Já no sexo masculino, os adolescentes com três componentes para MetS obtiveram valores inferiores de FAO em relação aos adolescentes com dois componentes (Figura 1 e 2).

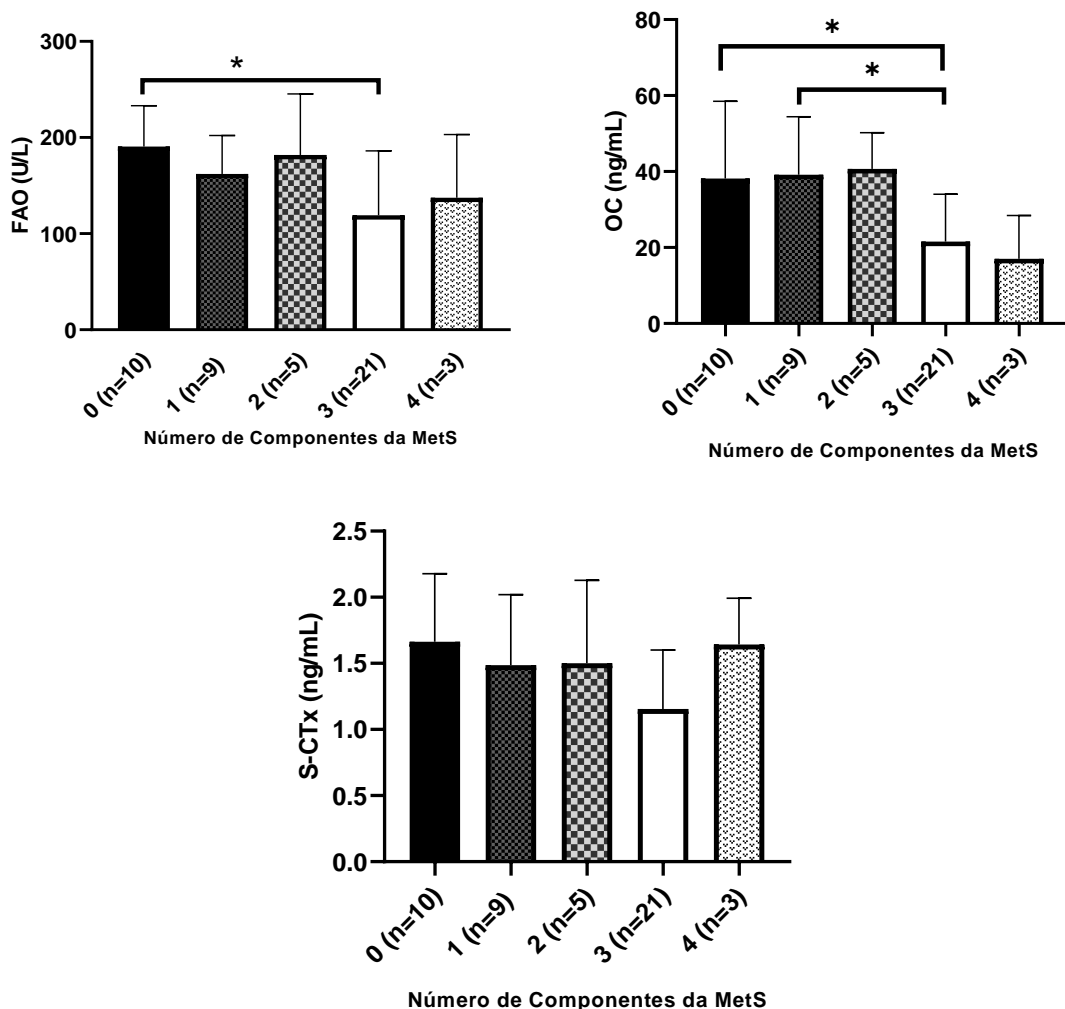


Figura1. Valores médios dos biomarcadores ósseos (FAO/UL; OC/ng/ml, S-CTx/ng/ml) de acordo com o número de componentes da Síndrome Metabólica dos adolescentes do sexo feminino. Teste ANOVA seguida de Teste de Tukey. * $p < 0.05$.

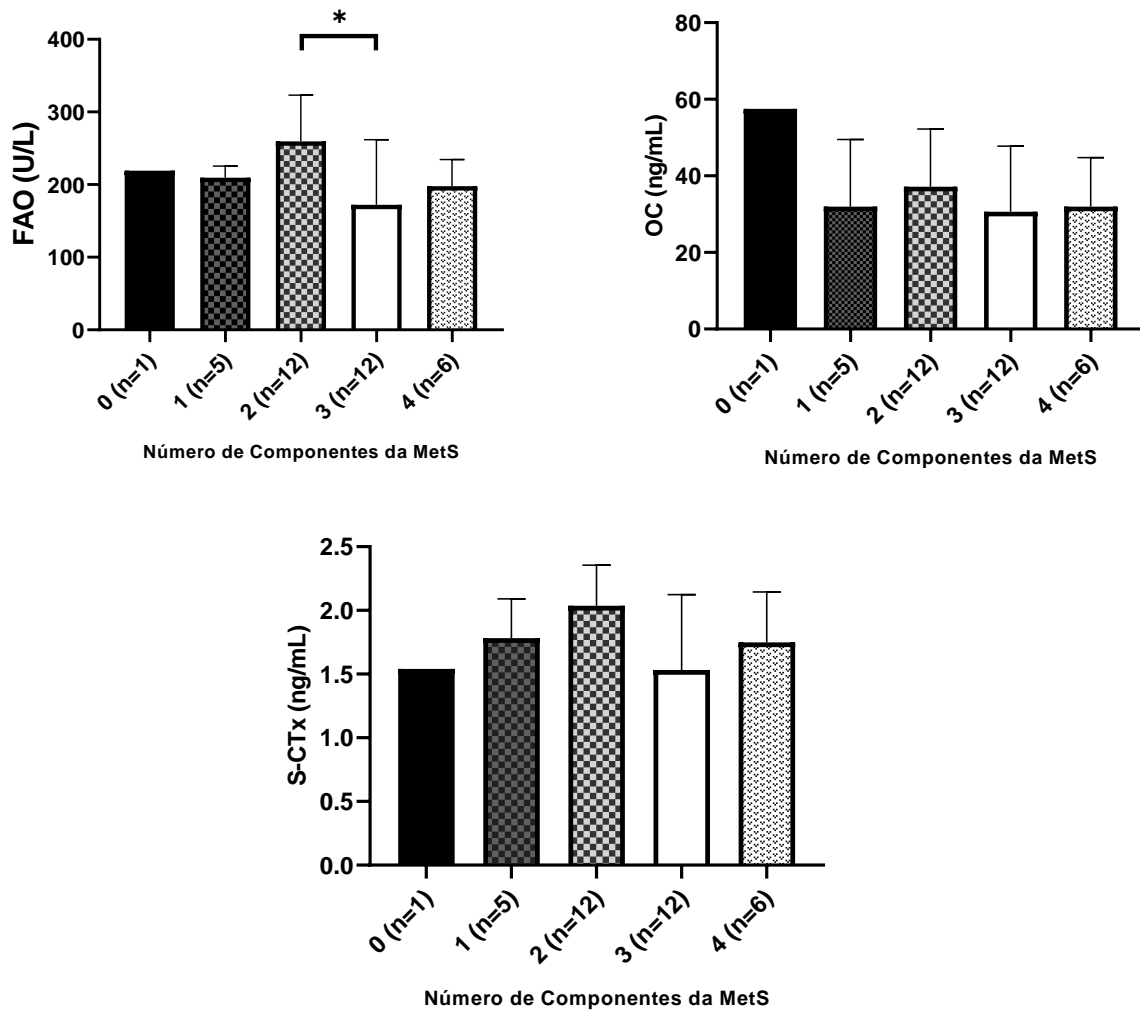


Figura 2. Valores médios de biomarcadores ósseos (FAO/UL; OC/ng/ml, S-CTx/ng/ml) de acordo com o número de componentes da Síndrome Metabólica dos adolescentes do sexo masculino. Teste ANOVA seguida de Teste de Tukey. * $p < 0.05$.

4. Discussão

Estudando uma amostra de adolescentes com excesso de peso, com presença ou ausência de Síndrome Metabólica, com características similares quanto a idade cronológica, idade óssea e estágios de desenvolvimento pubertário, verificou-se que os biomarcadores ósseos apresentaram comportamento diverso entre os pertencentes ao grupo acometido pela Síndrome Metabólica, quando confrontado a aqueles sem MetS. Um dos principais achados foi que o grupo de adolescentes com presença de Síndrome Metabólica apresentou diminuição significativa nas concentrações dos biomarcadores ósseos (FAO, OC, S-CTx) frente a aqueles sem MetS, a exceção da OC no sexo masculino. Esse evento também foi constatado na presença de dois e três fatores de risco para MetS, quando observou-se diminuição nas concentrações dos biomarcadores ósseos FAO e OC, nas adolescentes. No que diz respeito a DMO, as adolescentes com presença de MetS apresentaram correlação negativa com todos os biomarcadores ósseos.

Sabe-se que o tecido ósseo apresenta um processo de maturação que se estende desde a fase embrionária, continua a se efetivar pelo processo de mineralização durante a infância e a adolescência e, se estabiliza entre 21 e 25 anos de idade. A mineralização óssea caracteriza-se por um processo cíclico de produção e reabsorção cujo equilíbrio se modifica ao longo da vida. O processo de modelação e remodelação óssea intensifica-se durante a segunda década de vida, quando os adolescentes incorporam 40% de massa óssea e acumulam, até a fase tardia da adolescência, aproximadamente, 92% de sua massa óssea final [34].

É importante destacar que a massa óssea é adquirida de forma gradativa durante a infância e, com o início da puberdade, observa-se a aceleração da velocidade de crescimento em estatura e peso, expressão do estirão pubertário que também se revela no incremento de massa óssea. Assim, verifica-se uma associação importante entre o pico de velocidade de crescimento e o processo de velocidade de incremento de massa óssea, uma vez que o pico de ganho de massa óssea ocorre alguns meses após o pico de ganho em estatura. Segundo o *National Osteoporosis Foundation* [35], a faixa etária na qual se atinge o pico de ganho de massa óssea é apontada como em torno dos $12,5 \pm 0,90$ anos para o sexo feminino e dos $14,1 \pm 0,95$ anos para o sexo masculino [35]. Acompanhando essa orientação internacional, os adolescentes do presente estudo encontram-se no momento oportuno para adquirirem o máximo de incremento ósseo, principalmente entre as adolescentes do sexo feminino.

Pesquisadores têm apontado a importância da compreensão da evolução da DMO e das alterações das concentrações dos biomarcadores ósseos durante a adolescência [36, 37]. Fortes *et al.*, [37] ao avaliarem a densidade mineral óssea de adolescentes e suas relações com biomarcadores ósseos em uma amostra de 101 adolescentes saudáveis, do sexo feminino com 9 a 20 anos incompletos observaram aumento expressivo das DMO de acordo com a progressão das idades cronológica e óssea. Com relação aos indicadores do metabolismo ósseo, as maiores médias dos biomarcadores (FAO=110,12 U/L, OC=26,49 ng/mL, S-CTx=1,58 ng/mL) foram evidenciadas quando as adolescentes se encontravam nos estágios M3 de desenvolvimento mamário e nas faixas etárias iniciais da adolescência (11 a 12 anos) Ao final da adolescência, os biomarcadores ósseos apresentaram menores concentrações (FAO=31,70 U/L, OC=4,98 ng/mL, S-CTx=0,44 ng/mL). No que diz respeito ao sexo masculino, Silva *et al.*, [36] estudaram uma amostra de 87 adolescentes eutróficos com idades entre 10 a 18 anos. Os pesquisadores também concluíram que os níveis séricos de biomarcadores foram significativamente diferentes segundo os grupos etários, a maior concentração dos biomarcadores avaliados foi observada entre 13 e 15 anos de idade (FAO = 155,50 U/ L, OC = 41,63 ng / mL, S-CTx = 2,09 ng / mL) e a menor concentração foi observada entre 16 e 18 anos de idade (FAO= 79,80 UI / L, OC = 27,80 ng / mL, S-CTx = 1,60 ng / mL). Neste contexto, seria esperado que os biomarcadores ósseos estivessem proporcionalmente mais elevados entre os adolescentes avaliados no atual estudo, quer fossem eles analisados segundo a idade cronológica ou de acordo com os eventos pubertários. Entretanto, naqueles pertencentes ao grupo de adolescentes com presença de MetS observou-se redução significativa tanto dos biomarcadores de formação quanto nos de reabsorção frente ao grupo pareado e, caso uma análise tivesse sido realizada frente aos adolescentes eutróficos, provenientes dos estudos apontados, certamente, essa redução nas concentrações dos marcadores seria evidenciada.

Assim, o atual estudo permitiu complementar e confirmar resultados prévios já presentes na literatura científica, uma vez que, adolescentes com excesso de peso e com presença de Síndrome Metabólica apresentaram diminuição significativa na DMO em todos os sítios avaliados e, ainda, adolescentes com dois ou mais fatores de risco para MetS apresentaram redução significativa de sua massa óssea quando confrontados aos com ausência ou com presença de um fator de risco metabólico [8].

Ao analisar isoladamente cada um dos componentes da MetS frente a esses biomarcadores ósseos, o grupo de adolescentes do sexo feminino com MetS

apresentou correlação negativa e significativa com todos biomarcadores de formação e reabsorção óssea analisados. Entre as adolescentes observou-se que, o aumento da circunferência abdominal correlacionou-se negativamente com o biomarcador ósseo S-CTx e o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica associou-se negativamente com FAO e OC. Destaca-se que a correlação foi positiva e significativa apenas para o componente triglicérides. Já quanto ao sexo masculino, os adolescentes com aumento dos triglicérides apresentaram correlação negativa com o biomarcador OC.

Observa-se, na literatura científica consultada, escassez de estudos que avaliem o impacto da Síndrome Metabólica sobre biomarcadores de formação e reabsorção óssea. Nos últimos anos, entretanto, há uma preocupação direcionada ao biomarcador ósseo de formação, Osteocalcina. Na população adulta, pesquisadores observaram que o acúmulo de gordura visceral, alterações do perfil lipídico e da pressão arterial, principais componentes envolvidos na MetS correlacionaram-se com baixos níveis séricos de osteocalcina (OC) [15,16]

No que diz respeito a relação entre Síndrome Metabólica e OC, Tan e colaboradores [38] avaliaram 2344 homens chineses de 20 a 69 anos para elucidar a possível associação do nível sérico de osteocalcina em indivíduos portadores de MetS. Esses pesquisadores encontraram uma associação inversa entre os níveis de osteocalcina e MetS. As concentrações séricas de OC apresentaram-se diminuídas significativamente nos indivíduos com hiperglicemia, hipertrigliceridemia e baixo HDL-c e ainda, constataram que os níveis de OC diminuíram segundo a presença crescente de fatores de risco para MetS [38]. Os resultados encontrados por Tan e colaboradores [38], confirmam nossos achados, porém, as reduções de OC foram significativas e negativas apenas para adolescentes do sexo feminino, com presença de MetS.

Outros estudos também evidenciaram correlação negativa entre níveis séricos de osteocalcina e fatores de risco metabólicos em crianças e adolescentes obesos [17,18], principalmente no sexo feminino [18]. No estudo de Reinehr e Roth [39] as crianças com obesidade apresentaram menores níveis de OC circulante quando comparadas as crianças eutróficas e, os pesquisadores observaram presença de correlação positiva com a presença de resistência à insulina e negativa com a concentração de leptina no soro.

Nossas evidências corroboram e complementam os achados do estudo de Kim e colaboradores [7], os quais identificaram que o nível de OC foi significativamente menor em crianças coreanas com sobrepeso e obesidade em comparação às médias

obtidas entre crianças eutróficas e, ao analisarem a relação da OC com a adiposidade, encontraram uma correlação negativa. Estes mesmos pesquisadores detectaram que as crianças participantes, que não tinham os componentes da MetS, apresentaram níveis significativamente mais elevados de OC do que aquelas que tiveram um ou, pelo menos, dois fatores de risco para MetS acrescidos do aumento da circunferência da cintura [7].

Os biomarcadores ósseos fornecem informações ativas sobre o *turnover* do tecido ósseo, refletindo o processo de formação e de reabsorção óssea. A OC é uma proteína encontrada no osso, considerada marcador sensível e específico da atividade dos osteoblastos e de doenças ósseas metabólicas. Assim, níveis reduzidos de OC podem refletir taxas mais baixas de formação óssea [40]. Além disso, OC circulante não carboxilada pode estimular a proliferação de células beta pancreáticas e a secreção de insulina. Ela também atua sobre os adipócitos induzindo a síntese de adiponectina, além de apresentar papel preponderante no desenvolvimento de doenças metabólicas [41]. Em estudo incluindo população feminina na fase da pós-menopausa, observou-se uma associação consistente entre os valores de OC e os marcadores da Síndrome Metabólica, uma vez que os níveis séricos de OC apresentavam diminuição significativa em mulheres obesas, com elevação das concentrações glicêmicas de jejum e do nível de LDL colesterol. Portanto, a osteocalcina sérica é considerada um preditor para o aumento de risco de diabetes em mulheres pós-menopausadas [42].

Devido à alta prevalência de Osteoporose, Obesidade e MetS em adultos, Laurent e colaboradores [43] desenvolveram um estudo para avaliar a relação da MetS com o *turnover* ósseo de 3129 homens entre 40 a 79 anos de idade. A MetS esteve presente em 975 homens (31,2%). Os homens acometidos por MetS apresentaram redução significativa de todos os biomarcadores ósseos e maior DMO do quadril, do colo femoral e da coluna lombar. Quando os componentes da MetS foram analisados individualmente, apenas hipertrigliceridemia e hiperglicemia foram inversamente associados com carboxiterminais do pró-colágeno e β -CTX. A osteocalcina foi independentemente e inversamente associada apenas à hiperglicemia. Os homens com três, quatro ou cinco critérios de MetS tinham marcadores de remodelação óssea (MRO) inferiores. No entanto, homens com um ou zero critérios tiveram maiores MRO, o que implica que não há um limite de três critérios acima do qual os MRO estariam alterados. Os pesquisadores concluíram que a MetS está associada a menor renovação óssea em homens adultos.

Complementando o pequeno número de publicações realizadas com humanos, Wong e colaboradores [44] desenvolveram estudo experimental para avaliar os efeitos da MetS induzida pela dieta hiperlipídica e rica em carboidratos sobre a DMO, histomorfometria e, sobre os marcadores ósseos OC e S-CTx em ratos machos. Doze ratos wistar com 12 semanas de idade foram randomizados em dois grupos, o grupo considerado normal recebeu ração padrão e o outro grupo, recebeu dieta com alto teor de carboidrato e lipídio (ACAL) para induzir MetS. Os ratos que receberam a dieta ACAL apresentaram todos os critérios de MetS, incluindo obesidade central, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. Não houve diferença significativa na DMO entre os ratos normais frente ao grupo ACAL ($p > 0,05$). Com relação aos parâmetros histomorfométricos ósseos, os animais alimentados com dieta ACAL apresentaram menor superfície de osteoblastos, maior superfície erosiva e redução no volume ósseo trabecular. Os pesquisadores observaram aumento significativo no nível sérico de S-CTx, mas nenhuma diferença nos níveis séricos de osteocalcina em relação aos ratos considerados normais. Os pesquisadores concluíram que a MetS resultou em menor número de osteoblastos, entretanto, os osteoclastos compensaram o processo de reabsorção óssea aumentando sua atividade. A MetS induzida pela dieta ACAL provocou desequilíbrio na remodelação óssea levando à deterioração da estrutura óssea trabecular [44].

Em consonância com os resultados dos estudos apresentados, mesmo que utilizando uma população de adolescentes pode-se afirmar que a Síndrome Metabólica altera a remodelação óssea [8,45,46,47], ressaltando que nem todos os componentes da MetS apresentam associações semelhantes.

Ao analisar a evolução dos biomarcadores ósseos e das DMOs segundo os sexos, observou-se, pelas análises estatísticas realizadas, um predomínio de diferenças significativas para o sexo feminino, podendo tal situação estar atrelada às características antropométricas e bioquímicas observadas nas meninas com presença e ausência de MetS. No grupo daquelas sem presença de Síndrome Metabólica constatou-se maior número (42%) delas sem alterações bioquímicas e com peso (kg) e IMC (kg/m^2) próximos à normalidade ($\text{IMC} \geq 85^\circ$ percentil e $< 95^\circ$ percentil = 46%), quando comparadas a aquelas com presença de MetS. Por outro lado, no grupo dos adolescentes do sexo masculino, tais diferenças não foram observadas, uma vez que detectou-se, mesmo entre aqueles sem presença de MetS, percentual elevado (83%) de meninos com alterações bioquímicas e com peso (kg) e IMC (kg/m^2) distantes da normalidade ($\text{IMC} \geq 95^\circ$ percentil = 61%). Tal constatação, possivelmente, influenciou na falta de detecção de diferenças significativas para todos os biomarcadores, entre

adolescentes do sexo masculino, quando os grupos pareados MetS e ausência de MetS foram confrontados. Diante dessa observação, pode-se intuir que a presença de excesso de peso, de aumento da circunferência abdominal e, de algumas alterações bioquímicas relacionadas a MetS devam interferir no comportamento dos biomarcadores ósseos e nas DMOs.

Evidências sugerem que a Síndrome Metabólica favorece a diferenciação dos adipócitos e suprime a diferenciação dos osteoblastos, levando a uma menor atividade de formação óssea. Além disso, a inflamação crônica induzida pela MetS também pode aumentar a formação de osteoclastos e, conseqüentemente, sua atividade de reabsorção óssea [48, 49].

A compreensão da fisiopatologia da MetS é complexa e a literatura científica sugere que a interação entre obesidade central, resistência à insulina e estado inflamatório desempenham um papel importante na gênese dessa doença [3]. O aumento do tecido adiposo é responsável por um estado pró-inflamatório, com aumento de liberação de citocinas (Interleucinas e Fator de Necrose Tumoral alfa, TNF-alfa) e diminuição de produção de adiponectina, resultando em uma diminuição da sensibilidade à insulina. Com o intuito de confirmar essas hipóteses, Kurokawa e colaboradores [50] verificaram que adolescentes com excesso de peso e com presença de Síndrome Metabólica apresentavam níveis mais elevados de IL-1 beta, IL-6 e IL-10 quando comparados a adolescentes com excesso de peso sem MetS [50].

No tocante a MetS e a remodelação óssea, estudos relacionaram a resposta inflamatória crônica provocada pelas citocinas inflamatórias, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, e TNF- α , produzidas pelo tecido adiposo visceral, de indivíduos obesos, associada ao processo de osteoclastogênese, quando ocorreria maior reabsorção óssea. Certamente essa resposta inflamatória crônica contribuiria na redução de incremento da massa óssea durante a fase de puberdade de adolescentes obesos [51,52,53]. Além disso, a presença de resistência à insulina, que é proposta como condição diagnóstica essencial da MetS, em conjunto com o aumento da adiposidade central, resultaram em redução de adiponectina [54]. Por outro lado, divulga-se que os osteoblastos possuem receptores para a adiponectina, sendo que esta estimula a proliferação, diferenciação e capacidade de mineralização pelos osteoblastos e inibe a atividade dos osteoclastos, por conseguinte, reduzindo a reabsorção óssea. Esses conjunto de proposições resultaram em estudos que revelam a associação entre a redução de adiponectina e a DMO, com aceleração do *turnover* ósseo e presença de fraturas em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 [55].

A literatura científica sugere relação significativa entre os níveis plasmáticos do hormônio leptina com componentes da Síndrome Metabólica, bem como, com outros fatores de risco cardiometabólicos e até cardiovasculares, como as alterações nos níveis da PCR e da IL-6. Tais evidências sugerem que a leptina é um marcador sensível quanto a presença de diferentes fatores de risco e de prognóstico [56]. Alguns pesquisadores, fundamentados experimentalmente em modelos animais com deficiência de leptina ou de sua sinalização, concluem que essa adipocina é um potente inibidor do metabolismo ósseo, e que, sua ação seria exclusivamente central e mediada pelo sistema nervoso simpático, induzindo a aumento do tono simpático periférico transmitido aos osteoblastos, o que ocorreria através de receptores beta adrenérgicos, inibindo a osteogênese e reduzindo o metabolismo ósseo [57,58]. Estudo mais recente apontou associações negativas entre leptina e osteocalcina, assinalando que o estado inflamatório pode influenciar negativamente os marcadores de *turnover* ósseo em adolescentes obesos [59].

Existe um conhecimento limitado sobre a evolução dos biomarcadores ósseos em estudos prospectivos, sejam estudos de coorte ou ensaios clínicos realizados com adolescentes com excesso de peso e com diagnóstico de Síndrome Metabólica, assim como, de estudos descritivos. Pelo que se pode depreender, este é o primeiro estudo que revela o impacto da Síndrome Metabólica sobre a remodelação óssea em adolescentes, sendo esse grupo etário complexo pela alta taxa de *turnover* ósseo. Deste modo, a análise realizada e a avaliação do conjunto de marcadores bioquímicos ósseos, de formação e reabsorção, advindos de uma amostra pareada com critérios rígidos de inclusão podem ser consideradas como um diferencial, frente aos escassos resultados divulgados na literatura. Ainda, no tocante ao delineamento transversal do presente estudo, ressaltamos que ele é incapaz de oferecer informações sobre a sequência temporal dos eventos, além de não permitir a identificação de relações causais. Entretanto, sua realização contribuiu para o surgimento de novas hipóteses e sugestão de possíveis desenhos de estudo a serem realizados futuramente.

Assim, infere-se que a inclusão e interpretação deste conjunto de marcadores ósseos e de outros a serem futuramente incorporados, certamente complementarão e aprofundarão o conhecimento sobre o ósteometabolismo de adolescentes com presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

5. Conclusão

Nossos resultados sugerem que a presença de MetS é prejudicial ao desenvolvimento da massa óssea em adolescentes. A redução na DMO e de marcadores responsáveis pela formação óssea nessa fase da vida, pode comprometer a aquisição do pico de massa óssea, que poderá resultar em riscos de fraturas no momento atual, assim como, na constatação de desarranjo da microarquitetura e fragilidade óssea nos anos vindouros.

Financiamento: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) Subsídios (07 / 07731-0, 2011 / 05991-0 e 2015 / 04040-2).

Agradecimentos: Apoiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) - Subsídios (07 / 07731-0, 2011 / 05991-0 e 2015 / 04040-2) e Pró-reitor para Pesquisa da UNESP.

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Contribuição dos autores: Todos os autores leram e concordaram com a publicação deste artigo. VNS e TBLG escreveram o primeiro projeto e, juntamente com o LNMF, o CCS e o CSK contribuíram igualmente para este estudo, fornecendo opiniões e críticas construtivas sobre o conteúdo.

6. Referências

- [1] E. Alhazidou, V. Pergialiotis, C.Chrelas, E. Hatzigelaki, N. Papantoniou, E. Trakakis, The impact of the metabolic syndrome on bone mass density:a prospective case control study, *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 33 (3) (2017)1-6. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0053>.
- [2] J. Pazin, D.E.S. Frainer, Obesity and motor development – a cross-sectional study with brazilians school children, *FIEP Bulletin*, 77 (2007) 453-456.
- [3] D. Al-Hamad, V.Raman, Metabolic syndrome in children and adolescents, *Transl. Pediatr.* 6 (4) (2017) 397-407. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.02>.
- [4] S.N. Magge, E. Goodmn, S.C. Armstrong.Committee on Nutrition, Section on Endocrinology, Section on Obesity, The Metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering, *Pediatrics.* 140 (2) (2017) 1-12. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1603>.

- [5] H.Y. Kim, J.W. Choe, H.K. Kim, S.J. Bae, B.J. Kim, S.H. Lee, J.M. Koh, K.O. Han, H.M. Park, G.S. Kim, Negative Association Between Metabolic Syndrome and Bone Mineral Density in Koreans, Especially in Men, *Calcif Tissue Int.* 86 (5) (2010) 350–358. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9347-2>.
- [6] N.K. Pollock, P.J. Bernard, B. Gutin, C.L. Davis, H. Zhu, Y.M.D. Dong, Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors, *J Pediatr.* 158 (5) (2011).727-734. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.052>.
- [7] G.S. Kim, Y. Jekal, H.S. Kim, J.A. Im, J.Y. Park, S.H. Chu, Reduced serum total osteocalcin is associated with central obesity in Korean children. *Obes Res Clin Pract.* 8 (3) (2014) 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.12.003>.
- [8] V. Nóbrega da Silva, T.B. Goldberg, L.N. Mosca, A.C.B. Rizzo, A.S. Teixeira, J.E. Corrente, Metabolic syndrome reduces bone mineral density in overweight adolescents, *Bone.* 66 (2014)1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.05.011>.
- [9] M. Hetherington-Rauth, J.W. Bea, R.M. Blew, J.L. Funk, V.R. Lee, D.J. Roe, L.B. Sardinha, S.B. Going, Relationship of cardiometabolic risk biomarkers with DXA and pQCT bone health outcomes in young girls, *Bone.* 120 (18) (2019) 452-458. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.12.013>.
- [10] M.J. Seibel, Bone turnover in nutrition-related disorders markus, *Wien Med Wochenschr.*157 (23) (2007) 582-822. <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0487-6>.
- [11] V.N.D. Silva, L.N.M. Fiorelli, C.C. Silva, C.S. Kurokawa, T.B.L. Goldberg, Do Metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents?, *Nutrition & Metabolism (Lond).* 14 (4) (2017) 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0156-0>.
- [12] R. Rizzoli, M.L. Bianchi, M. Garabédian, H.A. Mickay, L.A. Moreno, Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly, *Bone* 46 (2) (2010) 294-305. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.10.005>.
- [13] K. Lee, Sex-Specific Relationships Between Insulin Resistance and Bone Mineral Content in Korean Adolescents, *J Bone Miner Metab.*31 (2) (2013) 177–182. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0396-7>.
- [14] D.A. Lawlor, N. Sattar, A. Sayers, J.H. Tobias, The association of fasting insulin, glucose, and lipids with bone mass in adolescents: findings from a cross-sectional study, *J Clin Endocrinol Metab,* 97 (6) (2012) 2068–2076. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2721>.

- [15] A.G. Pittas, S.S. Harris, M. Eliades, S. Paul, B. Dawson-Hughes, Association between serum osteocalcin and markers of metabolic syndrome, *J Clin Endocrinol Metab.*, 94 (3) (2009) 827–832. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1422>.
- [16] S.J. Bae, J.W. Choe, Y.E. Chung, B.J. Kim, S.H. Lee, H.Y. Kim, J.M. Koh, H.K. Kim, G.S. Kim, The Association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans, *Osteoporos Int.* 22 (11) (2011) 2837–2846. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1504-y>.
- [17] C. Boucher-Berry, P.W. Speiser, D. Carey Vitamin D, Osteocalcin, and Risk for Adiposity as Comorbidities in Middle School Children, *J Bone Miner Res.* 27 (2) (2012) 283–293. <https://doi.org/10.1002/jbmr.550>.
- [18] B. Garanty-Bogacka, M. Syrenicz, M. Rac, B. Krupa, G. Czaja-bulsa, M. Walczak, E. Sowinska-Przepier, A. Syrenicz, Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents, *Endokrynol Pol.* 64 (5) (2013) 346–352. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0016>.
- [19] R.J. Kuczmarski, C.L. Ogden, S.S. Guo, L.M. Grummer-Strawn, K.M. Flegal, Z. Mei, R. Wei, L.R. Curtin, A.F. Roche, C.L. Johnson, 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital Health Stat.* 11 (246) (2002) 1–190.
- [20] Institute of medicine (IOM), Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academies Press; 2005.
- [21] P.B. Rapuri, J.C. Gallagher, H.K. Kinyamu, K.L. Ryschon, Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin d receptor genotypes, *Am J Clin Nutr.* 74 (5) (2001) 694–700. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.694>.
- [22] Fitzpatrick, R.P. Heaney, Got soda?, *J Bone Miner Res.* 18 (9) (2003) 1570–1572. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1570>.
- [23] C. Mcgartland, P.J. Robson, L. Murray, Carbonated soft drink consumption and bone mineral density in adolescence: the northern ireland young hearts project, *J Bone Mineral Res.* 18 (9) (2003) 1563–1569. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1563>.
- [24] NATIONAL HEALTH AND NUTRITION. Anthropometry procedures manual. Examination Survey. (Revised December 2000).
- [25] S.E. Barlow, Expert Committee, Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and

obesity: summary report, *Pediatrics* 120 (4) (2007) s164-192.
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>.

[26] S.A. Xanthakos, T.H. Inge, Extreme pediatric obesity: weighing the health dangers, *J Pediatr*. 150 (1) (2007) 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.040>.

[27] A.R. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran, C.P. Hong, R.J. Prineas, D.R.Jr. Jacobs, Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19, *Hypertension* 48 (4) 2006 730-736. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000237863.24000.50>.

[28] W.A. Marshall, J.M. Tanner, Variations in pattern of pubertal changes in girls, *Arch Dis Child.*, 44 (235) (1969) 291-303.

[29] W.A. Marshall, J.M. Tanner, Variations in the pattern of pubertal changes in boys, *Arch Dis Child.*, 45 (239) (1970) 13-23.

[30] W. Greulich, S. Pyle, Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959. 256pp.

[31] P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti, F. Kaufman, N. Tajima, M. Silink, S. Arslanian, G. Wong, P. Bennett, J. Shaw, S. Caprio, IDF CONSENSUS GROUP, The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report, *Pediatr Diabetes*, 8 (5) (2007) 299-306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>.

[32] J. Fernández, D. Redden, A. Pietrobelli, D. Alisson, Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-75 american, and mexican-american children and adolescents, *J Pediatr*. 145 (4) (2004) 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>.

[33] C.M. Gordon, M.B. Leonard, B.S. Zemel, 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014;17:219-224.

[34] SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Guia Prático de Atualização. Como Otimizar a Ingestão de Cálcio e o Ganho de Massa Óssea em Adolescentes. n5, 2017.

[35] C.M. Weaver, C.M. Gordon, K.F. Janz, H.J. Kalkwarf, J.M. Lappe, R. Lewis, M. Okarma, T.C. Wallace, B.S. Zemel, The national osteoporosis foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations, *Osteoporos Int*. Apr. 27 (4) (2016) 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>.

- [36] C. C. Silva, C.S. Kurokawa, H.S. Nga, M.R. Moretto, J.C. Dalmas, T.B.L. Goldberg, Bone metabolism biomarkers, body weight, and bone age in healthy brazilian male adolescents, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25 (5) (2012) 479-484.
- [37] C.M.T. Fortes, T.B.L. Goldberg, C.S. Kurokawa, C.C. Silva, M.R. Moretto, T.P. Biason, A.S. Teixeira, H.R.C, Nunes. Relação entre as idades cronológica e óssea e o estágio puberal das mamas com os biomarcadores ósseos e a densidade mineral óssea em adolescentes, *J Pediatr (Rio J)*. 90 (6) (2014) 624-631. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.04.008>.
- [38] A. Tan, Y. Gao, X. Yang, H. Zhang, X. Qin, L. Mo, T. Peng, X. Ning, Z. Mo, Low sérum osteocalcin leve is a potential marker for metabolic syndrome:results from a chinese male population survey, *Metabolism Clinical and Experimental*. 60 (8) (2011) 1186-1192. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.002>.
- [39] T. Reinher, C.L. Roth, A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss, *Int J Obes (Lond)*. 34 (5) (2010) 852-858. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.282>.
- [40] U. Kini, B.N. Nandeesh, Physiology of bone formation, remodeling and metabolism. *Radionuclide and Hybrid Bone Imagin*. (2012) 29-57. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02400-9_2.
- [41] M. Ferron, E. Hinoi, G. Karsenty, P. Ducy, Osteocalcin differentially regulates A-cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice, *Proc Natl Acad Sci US A*. 105 (13) (2008) 5266-5270. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711119105>.
- [42] A. Garcia-Martin, M. Cortes-Berdonces, I. Luque-Fernandez, P. Rozas-Moreno, M. Quesada-Charneco, M. Munoz-Torres, Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women, *Menopause*. 18 (5) (2011) 537-541. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f8565e>.
- [43] M.R. Laurent, M.J. Cook, E. Gielen, K.A. Ward, L. Antonio, J.E. Adams, B. Decallone, G. Bartfai, F.F. Casanueva, G. Forti, A. Giwercman, I.T. Huhtaniemi, K. Kuka, M.E.J. Lean, D.M. Lee, N. Pendleton, M. Punab, F. Claessens, F.C.W. Wu, D. Vanderschueren, S.R. Pye, T.W. O'Neill, EMAS GROUP, Lower bone turnover and relative bone deficits in men with metabolic syndrome: a matter of insulin sensitivity?

The European Male Ageing Study, *Osteoporos Int.* 27 (11) (2016) 3227–3237. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3656-x>.

[44] S.K. Wong, K.Y.Chin, F.H. Suhaimi, F. Ahmad, S. Ima-Nirwana, Effects of metabolic syndrome on bone mineral density, histomorphometry and remodeling markers in male rats, *PLoS One* 13(2) (2018) 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192416>.

[45] D. Von Muhlen, S. Safil, S.K. Jassal, J. Savartberg, E. Barrett-Connor, Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study, *Osteoporos Int.* 18 (10) (2007) 1337–1344. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0385-1>.

[46] P. Szulc, A. Varennes, P.D. Delmas, J. Goudable, R. Chapurlat, Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study, *J Bone Miner Res* 25 (6) (2010) 1446–1454. <https://doi.org/10.1002/jbmr.13>.

[47] T. Muka, K. Trajanoska, J.C. Kieft-de Jong, L.Oie, A.G. Uitterlinden, A. Dehghan, M.C. Zillikens, O.H. Franco, F. Rivadeneira, The association between metabolic syndrome, bone mineral density, hip bone geometry and fracture risk: the Rotterdam Study, *PLoS One.* 10 (6) (2015) 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129116>.

[48] M. Beederman, J.D. Lamplot, G. Nan, J. Wang, X. Liu, L. Yin, R. Li, W. Shui, H. Zhang, S.H. Kim, W. Zhang, J. Zhang, Y. Kong, S. Denduluri, M.R. Rogers, A. Pratt, R.C. Haydon, H.H. Luu, J. Angeles, L.L. Shi, T.C.He, BMP signaling in mesenchymal stem cell differentiation and bone formation, *Journal of biomedical science and engineering.* 6 (8A) (2013) 32-52. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.68A1004>.

[49] J.I. Felice, M.V. Gangoiti, M.S. Molinuevo, A.D. McCarthy, A.M. Cortizo, Effects of a Metabolic Syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats, *Metabolism.* 63(2) (2014) 296-305. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.11.002>.

[50] C.S. Kurokawa, T.B.L. Goldberg, V. Nóbrega, L.T.L. Medeiros, I.R. Betti, G.R. Lima, G.G. Romagnoli, L.R. Oliveira, B. Gonçalves, A.C.B. Rizzo, Excess weight in adolescents is associated with increased levels of inflammatory cytokin, *Cytokines.* London: Academic Press Ltda- Elsevier Science Ltda, 87 (7) (2016).

[51] A. Sabokbar, O. Kudo, N.A. Athanasou, Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis, *J Orthop Res.* 21 (1) (2003) 73–80. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00106-7](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00106-7).

- [52] J.J. Cao, Effects of obesity on bone metabolism, *J Orthop Surg Res.* 30 (6) (2011) 1-7. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-6-30>.
- [53] G. Radetti, R. Franceschi, S. Adami S. Longhi, M. Rossini, D. Gatti, Higher circulating parathormone is associated with smaller and weaker bones in obese children, *Calcif Tissue Int.* 95 (1) (2014) 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9853-8>.
- [54] D.D. Rubin, R.R. McMurray, J.S. Harrell, A.C. Hackney, A.M. Hagg, Do surrogate markers for adiposity relate to cytokines in adolescents?, *J investig Med.* 56 (5) (2008) 786-792. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181788cf1>.
- [55] T. Yamaguchi, T. Sugimoto, Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus, *Bonekey Rep.* 1 (36) (2012) 1-6. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.27>.
- [56] N.C. Gonzaga, C.C.M. Medeiros, L.B.A. Santos, D.F. Carvalho, M.A.A. Cardoso, J.A.F. Noronha, Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática, *Revista Brasileira de Medicina* 71 (5) (2012).
- [57] P. Ducy, M. Amling, S. Takeda, M. Priemel, A.F. Schilling, F.T. Beil, J. Shen, C. Vinson, J.M. Rueger, KARSENTY, G. Karsenty, Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass, *Cell.* 100 (2) (2000) 197-207. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81558-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81558-5).
- [58] F. Elefteriou, J.D. Ahn, S. Takeda, M. Starbuck, X. Yang, X. Liu, H. Kondo, W.G. Richards, T.W. Bannon, M. Noda, K. Clement, C. Vaisse, G. Karsenty, Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART, *Nature*, 434 (7032) (2005) 514-20. <https://doi.org/10.1038/nature03398>.
- [59] R.M.D.S. Campos, D.C.L. Masquio, F.C Corgosinho, J.P. Carvalho-Ferreira, B.D. Molin Netto, A.P.G. Clemente, L. Tock, S. Tufik, M.T. Mello, A.R. Dâmaso, Relationship between adiponectin and leptin on osteocalcin in obese adolescents during weight loss therapy, *Arch Endocrinolo Metab.* 62 (3) (2018) 275-284. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000039>.

ANEXO I- COMPROVANTE DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO

Elsevier Editorial System(tm) for Bone
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Impact of metabolic syndrome and its components on bone remodeling in adolescents

Article Type: Full length article

Keywords: Adolescents; Bone mineral density; Bone remodeling; Bone turnover; Metabolic syndrome X; Osteocalcin.

Corresponding Author: Professor Tamara Beres Lederer Beres Lederer Goldberg, M.D., Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Botucatu School of Medicine/ São Paulo State University (UNESP)

First Author: Valéria N Da Silva, M.D.

Order of Authors: Valéria N Da Silva, M.D.; Tamara Beres Lederer Beres Lederer Goldberg, M.D., Ph.D.; Luciana N M Fiorelli, M.D., Ph.D.; Cilmery S Kurokawa, M.D., Ph.D.; Carla C Silva, M.D., Ph.D.; Anapaula C Bisi Rizzo, M.D., Ph.D.; José E Corrente, M.D., Ph.D.

Abstract: Background: Osteoporosis and metabolic syndrome (MetS) are diseases that have serious public health consequences, reducing the quality of life of patients and increasing morbidity and mortality, with substantial healthcare expenditures. The objective of this study was to evaluate the impact of MetS on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone formation and resorption in adolescents with excess weight.

Methods: A descriptive and analytical cross-sectional study evaluated 271 adolescents of both sexes (10 to 16 years). In the total sample, 42 adolescents with excess weight and the presence of MetS (14%) were detected. From the sample total sample, 42 adolescents with excess weight and without MetS were selected and matched for chronological age, bone age, and pubertal developmental criteria to those with MetS for each sex. The adolescents were submitted to anthropometry, blood pressure measurement, biochemical tests, and evaluation of BMD and the bone biomarkers osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BAP), and carboxy-terminal telopeptide (S-CTx).

Results: The adolescents with excess weight and MetS exhibited a significant decrease in BMD and in the concentrations of BAP, OC, and S-CTx compared to the matched group, except for OC in boys. A negative and significant correlation was observed between BMD and BAP, OC and S-CTx in girls. Adolescents with three MetS components had lower BAP and OC levels than those with zero, one, or two components.

Conclusion: The presence of MetS is detrimental to the development of bone mass in adolescents.

Suggested Reviewers: Jerilynn C Prior MD, FRCPC
Professor of Endocrinology, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver Coastal Health Research Institute
jerilynn.prior@ubc.ca

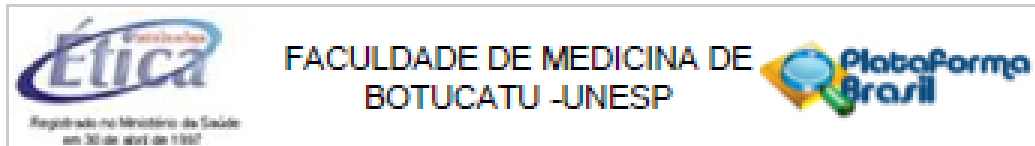
Because the reviewer can contribute valuable suggestions and comments to the manuscript.

Susan J Whiting J Whiting Ph.D.
Professor of Nutrition, College of Pharmacy and Nutrition, University of Saskatchewan, Canada
susan.whiting@usask.ca
Because the reviewer can contribute valuable suggestions and comments to the manuscript.

Samy I McFarlane MD., MPH
From the Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Kings County Hospital Center, Brooklyn, NY
smcfarlane@downstate.edu
Because the reviewer can contribute valuable suggestions and comments to the manuscript.

Opposed Reviewers: Michael R. McClung M.D.
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR; Institute of Health and Ageing, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia.
mmclung@orost.com
Because it has been reviewer in other articles published in our research group.

ANEXO II: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome Metabólica e seus Componentes e os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo de Adolescentes com Excesso de Peso

Pesquisador: Valéria Nóbrega da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52515316.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.399.709

Apresentação do Projeto:

Nos últimos anos, há uma preocupação crescente voltada à ocorrência da Síndrome Metabólica (MetS) e seus efeitos sobre a massa óssea. Estudo publicado recentemente demonstrou que adolescentes com excesso de peso e com presença de MetS apresentavam diminuição da densidade mineral óssea (DMO) frente a adolescentes nas mesmas condições nutricionais, entretanto sem MetS (Nóbrega da Silva et al., 2014). É relevante complementar esses achados avaliando o comportamento de alguns biomarcadores ósseos de formação e de reabsorção de adolescentes com MetS que, em conjunto à DMO refletiriam a remodelação óssea.

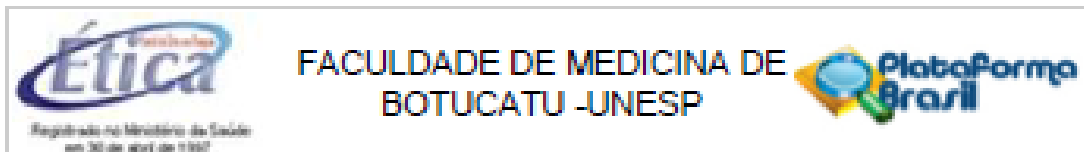
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a influência da síndrome metabólica (MetS) e de cada componente sobre a DMO e os marcadores bioquímicos de formação óssea, osteocalcina (OC) e fosfatase alcalina óssea (FAO) e de reabsorção óssea, telopeptídeo carboxiterminal sérico (S-CTX) de adolescentes com excesso de peso.

avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critério de Inclusão: Serão analisados exclusivamente os dados de adolescentes entre 10 à 16 anos, com excesso de peso (Índice de massa corporal [IMC] 85o percentil para sexo e idade) e com estatura entre o 5^o e o 95^o percentil para cada faixa de idade, segundo as curvas de crescimento

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.018-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.369.709

elaboradas pelo Centers for Disease Control and Prevention (KUCZMARSKI et al., 2002).

Critério de Exclusão: Os prontuários que apresentarem descrições fundamentais sem o devido preenchimento serão desconsiderados para a organização do banco de dados da pesquisa.

Riscos: O projeto não apresentará riscos diretos aos participantes da pesquisa, já que será utilizado somente as informações contidas nos prontuários eletrônicos dos participantes e no banco de dados da pesquisa anterior (NÓBREGA DA SILVA et al., 2014).

Benefícios: Os benefícios estão relacionados aos conhecimentos obtidos pela pesquisa, uma vez que quase que de imediato os adolescentes e seus responsáveis ficarão cientes sobre os resultados dos exames laboratoriais e de sua avaliação óssea, recebendo de forma gratuita os resultados da idade óssea e dos marcadores de formação óssea, que expressarão a qualidade atual e as possibilidades do ganho de massa óssea, bem como os

exames que indiquem risco para Síndrome Metabólica. Além disto, caso sejam encontradas eventuais anormalidades, pode-se fazer intervenção precoce minimizando as consequências do sobrepeso ou obesidade atuais, dos riscos cardiovasculares e da osteoporose futura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

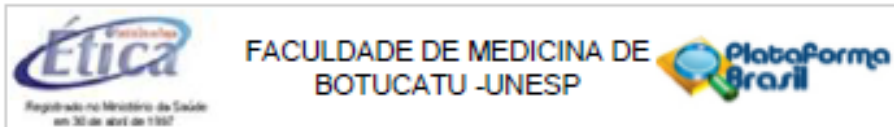
Foi realizado estudo transversal, quantitativo com dados coletados provenientes de 271 adolescentes com presença e ausência de MetS e com excesso de peso de ambos os sexos que foram recrutados no momento da primeira consulta no Ambulatório de Medicina do Adolescente do Hospital das Clínicas-UNESP (2011 a 2013). Este estudo é um "braço" de um projeto amplo realizado pelo grupo de pesquisa, que tem por título: "O impacto do excesso de gordura corporal sobre a densidade mineral óssea e a remodelação óssea: estudo com adolescentes sobrepesos, obesos e superobesos" aprovado em 2011 pela FAPESP (processo nº 11/05991-0) e complementar a análise prévia do estudo já divulgado na literatura "Síndrome Metabólica e seus componentes e a Densidade Mineral Óssea de Adolescentes com Excesso de Peso".

O número estimado para compor a amostra do atual estudo foi de 227 indivíduos. Diante desse cálculo, os dados provenientes de 271 adolescentes, que participaram dos estudos anteriores, serão suficientes para a proposta do presente estudo. Para a realização da pesquisa os adolescentes e seus responsáveis terão ciência e receberão os documentos, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e o assentimento (APÊNDICE 1) e fornecerão autorização para utilização de informações contidas nos prontuários eletrônicos dos adolescentes e no banco de dados da pesquisa anterior (NÓBREGA DA SILVA et al., 2014).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os documentos obrigatórios exigidos pelo CEP/FMB.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 16.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.396.706

A pesquisadora propôs dispensa do TCLE para pacientes fora do segmento e justificou o seguinte: "Como muitos adolescentes não fazem mais acompanhamento no ambulatório especializado não teremos como coletar o TCLE, bem como alguns estão com dados desatualizados e o contato com os mesmos se tornaria inviável. Para não perdermos esse importante número, que seria exato para nossa conclusão, solicitamos a dispensa do TCLE. Lembrando que encaminhamos em anexo uma versão de TCLE para todos os que ainda estão ligados aos pesquisadores."

Recomendações:

Aprovar sem a necessidade de envio a CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 01/02/2016, sem necessidade de envio a CONEP.

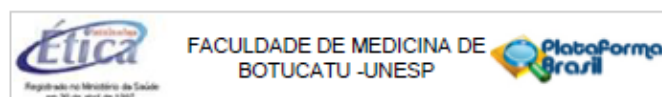
Alertamos aos pesquisadores sobre a necessidade de enviar o "Relatório Final de Atividades" tão logo o presente estudo seja concluído. Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de NOTIFICAÇÃO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_632073.pdf	17/01/2016 21:06:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	17/01/2016 20:59:29	Valéria Nóbrega da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/01/2016 20:53:35	Valéria Nóbrega da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento_de_anuencia_institucional.pdf	17/01/2016 20:45:13	Valéria Nóbrega da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/01/2016 20:42:55	Valéria Nóbrega da Silva	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.615-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 1.396.706

Situação do Parecer:
 Aprovado
Necessita Aprovação da CONEP:
 Não

BOTUCATU, 01 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
 SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

APÊNDICE I-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) colaborador (a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa autorizando a utilização de dados de seu filho (a)_____ para a pesquisa “**SÍNDROME METABÓLICA E SEUS COMPONENTES E OS MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO ÓSSEO DE ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO**” que pretende estudar resultados dos exames de sangue que avaliam o risco para doenças cardiovasculares (doenças que afetam o sistema circulatório, ou seja, os vasos sanguíneos e o coração) e resultados de exames que avaliam a formação da massa óssea.

Para a pesquisa serão utilizados os dados de seu filho (a) armazenados nos prontuários eletrônicos e no banco de dados elaborado pela pesquisadora na pesquisa anterior (2011/2013).Serão utilizadas as seguintes informações: informações de nascimento (peso de nascimento, comprimento de nascimento, idade gestacional), uso de medicamento, relato de doenças, dados sobre alimentação, dados antropométricos (peso, estatura e circunferência abdominal), resultados de exames bioquímicos (glicemia de jejum, insulina de jejum, HDL-colesterol, triglicérides) e exames bioquímicos de formação óssea (osteocalcina e fosfatase alcalina) e exames bioquímicos de reabsorção óssea (telopeptídeo carboxiterminal sérico), valores de pressão arterial sistêmica e diastólica, classificação dos caracteres sexuais secundários (descrição médica da inspeção visual de mamas, dos genitais e pêlos pubianos), resultados do Raio-x de mãos e punhos (idade óssea para avaliar amadurecimento dos ossos) e resultados do exame de DXA (Densitometria Óssea de Raio X de Dupla Energia, exame que avaliou a massa óssea do corpo).

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim, o preferir. É garantido total sigilo do nome de seu filho (a) imagem, resultado de exame ou doença em relação aos dados utilizados nesta pesquisa.

Os benefícios estão relacionados aos conhecimentos obtidos pela pesquisa, uma vez que quase que de imediato os adolescentes e seus responsáveis poderão saber sobre os resultados dos exames laboratoriais e de sua avaliação óssea, recebendo de forma gratuita os resultados da idade óssea e dos marcadores de formação óssea, que expressarão a qualidade atual e as possibilidades do ganho de massa óssea, bem como os exames que indiquem risco para doenças cardiovasculares. Além disto, caso sejam encontradas eventuais anormalidades,

pode-se fazer intervenção (orientação nutricional) precoce minimizando as consequências do sobrepeso ou obesidade atuais, dos riscos cardiovasculares e da osteoporose futura.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

- Ficaram claros para mim quais os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.
- Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.
- Recebi esclarecimentos sobre a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e não aprovar o uso dos meus dados, sem que isto traga prejuízo à continuidade de meu tratamento
- Recebi esclarecimento sobre o compromisso de que minha identificação se manterá confidencial tanto quanto a informação relacionada com a minha privacidade.
- Recebi esclarecimento sobre a disponibilidade de assistência no caso de complicações e danos decorrentes da pesquisa.

Recebi esclarecimento de que este documento após a aprovação do CEP (Comitê em Ética e Pesquisa), será elaborado em 2 vias, sendo 1 entregue à mim e o outro será mantido em arquivo pelo pesquisador. Assim, concordo voluntariamente em participar deste estudo e declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido para participação neste estudo.

Para demais informações entrar em contato com o Comitê em Ética e Pesquisa, através do telefone – (14) 3880-1608/3880-1609.

Local, _____ **Data,** ___/___/___

Assinatura do Adolescente

Assinatura do Responsável

Assinatura da pesquisadora

Pesquisadora: Valéria Nóbrega da Silva. Departamento de Pediatria. Distrito de Rubião Junior – Cep. 18618970. Botucatu – SP. Fone: (14) 3811.6274.. E-mail: valerianutry@gmail.com. Orientadora: Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg. Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Pediatria. Distrito de Rubião Junior – Cep. 18618970. Botucatu – SP. Caixa postal: 530. Fone: (14) 3811.6274. Fax. (14) 3811.6083. E-mail: tamara@fmb.unesp.br. Site www.fmb.unesp.br.

APÊNDICE II- Protocolo da Pesquisa

A - Identificação

Data da consulta: ____/____/____	Dia da semana: _____
Paciente: _____	RG: _____ Responsável: _____
Sexo: ()M ()F	Data do nascimento: ____/____/____
	Idade: ____anos ____meses
Escolaridade: _____	Contato: () _____

B- Avaliação Antropométrica Inicial:

Peso atual:	Peso Habitual:	Peso ideal:
Estatura (cm):	IMC (Kg/m ²):	Circunferência quadril:
PA:		
Circunferência Abdominal: <cintura:	/ cicatriz umbilical:	/ ponto médio:
HD:		
Estágios de Tanner:		

C-Prática de Atividade Física:

Pratica atividade física?	Sim ()	Não ()
Tipo de Atividade física:	Frequência:	
Horário:	Duração:	
Tempo na TV:	Tempo Computador/Videogames:	

D- Hábitos Gerais

Uso de bebidas alcoólicas (Etilista)	_____
Uso de cigarro (Tabagista)	_____
Hábito intestinal	_____
Ingestão Hídrica	_____
Uso de medicamento: () sim () não quais:	_____

APÊNDICE III-Análise estatística do total da amostra (271 adolescentes).

Table 1. Comparison of adolescents with and without MetS according to gender, anthropometric measures and Tanner stage.

Parameter	Female (n=158)		<i>p</i> value ^a	Male (n=113)		<i>p</i> value ^a
	MetS (-) (n=137)	MetS (+) (n=21)		MetS (-) (n=95)	MetS (+) (n=18)	
	Mean±SD			Mean±SD		
Age (years) ^a	13.78±2.25	12.86±2.36	0.097	13.88±1.88	13.43±1.24	0.624
Bone age (years) ^a	14.86±2.18	13.98±2.52	0.112	14.54±1.99	13.77±1.87	0.161
<i>Tanner stage [n (%)]^b</i>	<i>Breast development</i>			<i>Genital</i>		
Early puberty	1 2	7 (5,9) 1(5,5)		15 (20,3)	3 (18,7)	
Mid-puberty	3	16 (13,4)	0.099	19 (25,7)	4 (25,0)	0.985
Late puberty	4 5	96 (80,7)		40 (54,0)	9 (56,3)	
Weight (kg) ^a	69.22±13.04	76.07±15.46	0.030	74.03±14.08	81.03±14.50	0.054
Height (m) ^a	1.57±0.07	1.58±0.07	0.650	1.64±0.10	1.65±0.10	0.703
BMI (kg/m ²) ^a	27.98±4.37	30.14±4.67	0.038	27.41±3.80	29.53±4.30	0.035

^aStudent t-test for independent samples. ^bChi-square test.

MetS (-): without metabolic syndrome; MetS (+): with metabolic syndrome.

APÊNDICE IV-Tabela com outras variáveis (colesterol, insulina, HOMA e Quicki)

Tabela 2. Comparação de adolescentes com presença e ausência de síndrome metabólica segundo o sexo, componentes da MetS e FAO, OC e S-CTx.

Parâmetros	Feminino (n=48)		<i>p</i> valor ^a	Masculino (n=36)		<i>p</i> valor ^a
	MetS (-) (n=24)	MetS (+) (n=24)		MetS (-) (n=18)	MetS (+) (n=18)	
	Média±DP			Média±DP		
<i>Componentes da MetS</i>						
AbdC (cm)	83,70±7,86	94,94±7,48	<.0001	93,23±7,94	98,66±9,90	0.0746
HDLc (mg/dL)	46,60±10,83	39,62±9,41	0.0226	43,22±7,89	36,27±3,21	0.0022
PAS (mmHg)	104,70±11,0 6	117,30±13,6 4	0.0014	115,60±7,94	128,40±13,7 0	0.0026
PAD (mmHg)	63,77±6,79	73,89±8,09	<.0001	69,58±9,21	80,79±9,08	0.0011
Triglicérides (mg/dL)	88,82±19,80	149,90±52,0 3	<.0001	99,38±41,74	172,60±72,3 5	0.0009
Glicemia de jejum (mg/dL)	82,78±6,19	86,75±8,96	0.0857	87,83±5,50	87,22±7,58	0.7836
Colesterol (mg/dL)	149,70±22,7 8	170,30±35,2 3	0.0220	143,90±32,89	172,10±32,8 3	0.0147
Insulina (mg/dL)	16,32±7,85	23,87±17,59	0.0752	16,72±6,30	21,68±10,04	0.0876
HOMA	3,39±1,80	5,29±3,95	0.0485	3,71±1,54	4,88±2,22	0.0891
Quicki	0,32±0,02	0,30±0,02	0.0321	0,31±0,01	0,30±0,01	0.0461
FAO (U/L)	178,10±46,2 6	121,50±65,6 8	0.0012	213,20 ±76,42	179,70±77,4 6	0.2076
OC (ng/mL)	39,08±16,10	21,02±12,15	<.0001	34,53±15,16	31,03±15,59	0.5060
S-CTx (ng/mL)	1,56±0,52	1,22±0,46	0.0273	1,85±0,38	1,60±0,53	0.1252