

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



RENATA FERREIRA CARNAÚBA

**EFEITOS DA TERAPIA MULTIDISCIPLINAR SOBRE OS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES OBESAS
COM E SEM BAIXA ESTATURA**

MACEIÓ - 2017

RENATA FERREIRA CARNAÚBA

**EFEITOS DA TERAPIA MULTIDISCIPLINAR SOBRE OS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES OBESAS
COM E SEM BAIXA ESTATURA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito à obtenção do
título Mestre em Nutrição.

Orientador(a): **Prof^(a). Dr^(a). Ana Paula Grotti Clemente**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ - 2017

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade

C288e Carnaúba, Renata Ferreira.
 Efeitos da terapia multidisciplinar sobre os marcadores inflamatórios em mulheres obesas com e sem baixa estatura / Renata Ferreira Carnaúba. – 2017.
 60 f. : il.

Orientadora: Ana Paula Grotti Clemente.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2017.

Inclui bibliografia.
Apêndices: f. 53-56.
Anexos: f. 57-60.

1. Obesidade - Mulheres. 2. Baixa estatura. 3. Marcadores inflamatórios. I. Título.

CDU: 612.39-056.257

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

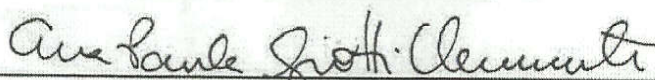
PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO

“EFEITOS DA TERAPIA INTERDISCIPLINAR SOBRE OS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES OBESAS
COM E SEM BAIXA ESTATURA”

por

RENATA FERREIRA CARNAÚBA

A Banca Examinadora, reunida aos 22/03/2017, considera a
candidata **APROVADA**.



Profª Drª Ana Paula Grotti Clemente
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)



Prof. Dr. Eduardo Seixas Prado
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)



Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Deus por ter iluminado o meu caminho até aqui, pelas graças alcançadas e por ter me permitido aprender com as dificuldades encontradas;

Aos meus avós em especial ao meu anjinho no céu vovô João pelo amor incondicional, aconchego e ensinamentos transmitidos;

Aos meus pais pelo incentivo e apoio para seguir os meus sonhos, em especial a toda compreensão e força dos dois que são minhas fontes de inspiração;

Aos meus irmãos e cunhadas, por estarem presentes em toda minha caminhada me proporcionando momentos únicos e felizes;

Ao meu amor Rafael Novais, pela paciência e por todo apoio em todos os momentos não me deixando desistir nunca, sendo meu maior incentivador.

A Minha orientadora Prof^a Dr^a Ana Paula Grotti, pelas contribuições e apoio nesse trabalho e durante toda minha jornada no Mestrado;

Ao meu co- orientador Prof Dr. Nassib Bueno, pelo auxílio indispensável, pela dedicação, disponibilidade e paciência.

A Prof^a Dra^a Telma Toledo, pela confiança e exemplo de sabedoria, obrigada pelo incentivo ao meu trabalho e acreditar na minha capacidade.

A todos que trabalham no CREN pela ajuda, pelo carinho e por todo aprendizado passado durante todos esses anos juntos.

Aos colegas e aos amigos conquistados durante essa jornada pelas risadas, pelo companheirismo e preocupações compartilhadas;

A todos que de alguma forma fizeram parte desse caminho e contribuíram para que eu chegasse até aqui e para a conclusão desse trabalho.

Meu muito Obrigada.

RESUMO

No Brasil, o último levantamento populacional nacional, observou que a prevalência de obesidade foi de 20,3% entre indivíduos acima de 18 anos de idade, quando analisada segundo sexo e escolaridade observa-se que as mulheres com menor escolaridade apresentam maior prevalência 25,2%. A altura em adultos é um marcador nutricional amplamente utilizado, que reflete a interação entre herança genética e a exposição ambiental ao longo da vida, assim para uma avaliação do estado nutricional ampla é necessário também avaliar altura. Observa-se que nas populações com menor altura a prevalência das comorbidades relacionadas a obesidade são mais acentuadas, observando aumento da pressão arterial, dos níveis de LDL-colesterol, do número de placa aterosclerótica, prevalência de diabetes mellitus e redução dos níveis de HDL-colesterol em adultos. A obesidade é caracterizada por quadro inflamatório crônico de baixo grau, levando as respostas inflamatórias relacionadas ao excesso de gordura corporal resultante do aumento da produção local e sistêmica de citocinas e adipocinas, incluindo a proteína C reativa (CRP), o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 8 (IL-8), a leptina e o inibidor do ativador do plasminogênio 1 e redução da adiponectina e na interleucina 10 (IL-10). Esses atuam como um gatilho na progressão da aterosclerose. Visando contribuir com a discussão do problema, esta dissertação apresenta: um capítulo de revisão sobre obesidade e os mecanismos de adaptação fisiológicos em decorrência da má nutrição no início de vida; o segundo artigo refere-se a um estudo de ensaio clínico, não aleatório com três meses de seguimento que comparou o perfil metabólico e inflamatório de mulheres obesas com baixa estatura e sem baixa estatura submetidas à terapia interdisciplinar para perda de peso.

Palavras-chave: Obesidade, Estatura, Marcadores Inflamatórios

ABSTRACT

In Brazil, the last national population survey, observed that the prevalence of obesity was 20.3% among individuals over 18 years of age, when analyzed according to sex and schooling, it is observed that women with lower levels of schooling have a higher prevalence 25, 2%. Height in adults is a widely used nutritional marker, which reflects the interaction between genetic inheritance and environmental exposure throughout life, so for an assessment of the broad nutritional status it is also necessary to assess height. The prevalence of obesity-related comorbidities is more pronounced in populations with lower height, with an increase in blood pressure, LDL-cholesterol levels, atherosclerotic plaque numbers, prevalence of diabetes mellitus and reduction of HDL- Cholesterol in adults. Obesity is characterized by a low-grade chronic inflammatory picture, leading to inflammatory responses related to excess body fat resulting from increased local and systemic production of cytokines and adipokines, including C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), leptin and plasminogen activator inhibitor 1, and reduction of adiponectin and interleukin 10 (IL-10). These act as a trigger in the progression of atherosclerosis. Aiming to contribute to the discussion of the problem, this dissertation presents: a review chapter on obesity and the mechanisms of physiological adaptation due to malnutrition in the beginning of life; The second article refers to a non-random clinical trial with a three-month follow-up that compared the metabolic and inflammatory profile of obese women with short stature and without short stature submitted to interdisciplinary therapy for weight loss.

Keywords: Obesity, Stature, inflammatory markers.

LISTA DE FIGURAS

2º artigo: artigo de resultados

Figura 1 - Fluxograma Consort. Maceió, 2017

35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil socioeconômico das mulheres participantes do estudo. Maceió, 2017.	34
Tabela 2 - Perfil antropométrico das mulheres obesas participantes do estudo. Maceió, 2017	35
Tabela 3 - Perfil inflamatório das mulheres obesas participantes do estudo. Maceió, 2017.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPK	Ativação Proteína Quinase ativada por AMP
CC	Circunferência da Cintura
CQ	Circunferência do Quadril
DOHAD	Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IL-1	Interleucina -1
IL-6	Interleucina -6
IL-8	Interleucina -8
IL-10	Interleucina -10
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK-STAT3	Ativação da proteína citosólica janus quinase
PAI-1	Plasminogênio Tipo 1
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PKA/cAMP	Proteína quinase dependente de cAMP
RCE	Relação cintura estatura
RCQ	Relação Cintura-Quadril

SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMB	Taxa Metabólica Basal
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	13
2. COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	15
2.1. 1º artigo: artigo de revisão Capítulo de Revisão.....	16
2.2. 2º artigo: artigo de resultados Efeitos da Terapia Interdisciplinar sobre os marcadores inflamatórios em mulheres obesas com e sem baixa estatura.....	37
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
5. APÊNDICES.....	54
6. ANEXOS.....	58

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.0 INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, a obesidade e o sobrepeso associados às doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) aumentaram progressivamente em todas as faixas etárias, tornando-se um problema mundial que afeta 1 em cada 10 pessoas no mundo, tanto em países ricos como em países pobres (GBD 2015). Atualmente o Brasil ocupa a 5ª colocação entre os países com a maior prevalência de excesso de peso. (MARIE et al., 2014; ABESO, 2015).

A definição de obesidade como um estado inflamatório de baixo grau (ZAGO et al, 2013) se dá pelo fato do tecido adiposo produzir uma série de citocinas (BORGES et al., 2007; FRANCISQUETI et al, 2015), sendo um órgão secretor, disperso pelo organismo em pequenos depósitos sem ligação física entre si. Nestes depósitos individuais, encontram-se vários tipos celulares (macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos) com atividade secretória variável (DUARTE et al, 2005) que, direta ou indiretamente, elevam a produção e circulação de mediadores inflamatórios lipídicos e proteicos (OLIVEIRA et al., 2011).

Tem sido evidenciado que a hipertrofia da célula adiposa ocorre por diversas vias e mecanismos (CONWAY; RENE, 2004; MARTI et al, 2001). O aumento do volume desta célula provoca a infiltração e ativação dos macrófagos do tipo M1 ao nível dos adipócitos, nas quais iniciam a cascata de eventos do processo inflamatório de baixo grau, induzido principalmente pela disfunção na secreção das adipocinas, ou seja, aumento da produção das adipocinas pró-inflamatórias como TNF- α e leptina e diminuição da síntese de adipocinas anti-inflamatórias como adiponectina e IL-10 (OUCHI et al., 2011).

Outro fator importante a ser destacado é que mulheres parecem estar metabolicamente inclinadas a acumularem mais gordura do que homens, ao passo que também são mais eficientes em usar a gordura como combustível em períodos de necessidade, o que é parcialmente explicado pelos diferentes hormônios esteroides sexuais presentes em homens e mulheres. (NIELSEN et al., 2003; MAYES e WATTSON, 2004; KANTER e CABALLERO, 2012). Ademais há uma relação paradoxal entre pobreza e obesidade; populações pobres, especialmente de países em desenvolvimento, apresentam maior prevalência de obesidade (DREWNOVSKY, 2009), conjuntamente com a presença da baixa estatura, podendo ser uma sequela da desnutrição sofrida no início da vida.

Há um conjunto substancial de literatura, que demonstra que o ambiente nutricional que um indivíduo vivencia antes do nascimento ou na primeira infância é um fator

determinante de seus resultados de saúde em todo o curso da vida (RKHZAY-JAF, et al., 2012). É importante salientar que a altura de uma população é uma medida direta e fácil que reflete as condições socioeconômicas ao longo da vida (STECKEL, 2008).

As Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD) foi inicialmente focada em grande parte das consequências adversas da exposição a um fornecimento de nutrientes inadequado e forneceu provas convincentes de que a desnutrição materna, restrição de crescimento fetal e baixo peso ao nascer se associam com risco aumentado de adiposidade central, resistência à insulina, doença cardiovascular na vida mais tarde (GODFREY et al, 2010; UAUY et al,2011).

Dessa forma, investigar o efeito da intervenção nutricional e de atividade física sobre o perfil inflamatório de mulheres obesas com baixa estatura comparados ao seu grupo controle, torna-se fundamental para maior investigação das ações necessárias para tratamento de mulheres com excesso de peso e baixa estatura.

2 COLETÂNEA DE ARTIGOS

CAPÍTULO DE REVISÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014, 1,9 bilhões de adultos estavam com excesso de peso, destes mais de 600 milhões eram obesos, dentre os quais a maioria eram mulheres. No Brasil, o último levantamento populacional nacional, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), observou que prevalência de excesso de peso foi de 56,9% entre indivíduos acima de 18 anos de idade, dos quais 20,3% apresentaram obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30. Quando analisada a distribuição desta população segundo sexo, observa-se que as mulheres apresentam crescimento mais enfático na prevalência do excesso de peso. Nos últimos 10 anos, o sobrepeso entre as mulheres passou de 42,1% para 59,8%, enquanto que a obesidade de 14% para 25,2% neste grupo (WHO,2015; IBGE, 2010; PNAD, 2015).

Em concomitância ao aumento da prevalência da obesidade, observa-se o aumento das doenças crônicas não transmissíveis. Estudos apontam que eventos precoces no início da vida que interfiram no adequado desenvolvimento infantil podem gerar consequências na vida adulta. No Brasil, dada à extensão dos contrastes sociais, populações em vulnerabilidade social apresentam risco maior de desnutrição e baixa estatura, sendo um efeito cumulativo da pobreza (CLEMENTE et al., 2011, FLORENCIO et al.,2004, BRITTO et al., 2009).

A relação entre o peso ao nascer e a obesidade na vida adulta mostra que recém-nascidos de ambos os extremos do espectro do peso ao nascer, baixo peso ou peso excessivo, tendem a se tornar adultos com o sobrepeso ou obesidade (TAYLOR; POSTON, 2007). Victora et al, 2008 em uma análise em 5 (cinco) grandes coortes em países de desenvolvimento encontrou que crianças com déficit de crescimento são mais propensas a se tornarem adultos mais baixos , com menor massa magra, escolaridade e renda. Isto ocorre devido as precárias condições no início da vida de crianças ocasionando danos irreversíveis inclusive em sua vida adulta. (AIZER; CURIE, 2014).

Nos países em desenvolvimento tem sido observado que o déficit estatural devido à subnutrição na infância muitas vezes coexiste com a obesidade na vida adulta, sendo observado que aqueles que desenvolveram doenças crônicas não transmissíveis na idade adulta tendem a ter altura, peso e IMC abaixo da média no início da vida com rápido ganho

de peso na vida adulta (HANSON, GLUCKMAN, 2015; DE BOER, et al.,2012; VICTORA et al.,2008).Florêncio et al. (2001) ao analisar mulheres adultas moradoras de uma região com alta vulnerabilidade social, no nordeste brasileiro, encontraram alta prevalência de baixa estatura (22%) e excesso de peso (25%), caracterizando um quadro coexistência nutricional. Outro estudo analisando população semelhante encontrou no grupo populacional de mulheres obesas com baixa estatura maiores alterações no perfil lipídico, resistência à insulina e gordura abdominal no grupo com baixa estatura (Florêncio, et al, 2007). Uma possível explicação é que a baixa estatura está associada à obesidade como consequência de mudanças fisiológicas após desnutrição na vida perinatal.

Visando elucidar os mecanismos de adaptação fisiológica que o organismo sofre, a teoria das Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD), demonstra que a má nutrição no início da vida gera adaptações morfológicas e metabólicas permanentes conferindo uma vantagem de sobrevivência em um ambiente inóspito, sendo uma complexa interação entre predisposição genética e adaptação ambiental (MACAULAY et al., 2014; BAROUKI et al.,2012; DE BOER, et al.,2012; VICTORA et al.,2008). Mecanismos epigenéticos permitem que o organismo possa se adaptar às mudanças no ambiente, a fim de manter ou melhorar a capacidade reprodutiva; por outro lado, também pode ter consequências adversas sobre os riscos de doenças na vida adulta (BAROUKI et al.,2012; DEUTKOM et al, 2015; YUAN et al,2015).

Dessa forma, a altura em adultos é um marcador nutricional amplamente utilizado, que reflete a interação entre herança genética e várias experiências e exposições no início da vida como dietética, social e circunstâncias psicológicas (SILVEIRA et al., 2007; BAROUKI et al.,2012; YUAN et al.,2015). Florêncio et al. (2016) demonstraram que mulheres adultas que apresentavam baixa estatura tiveram maior relação cintura / altura, com diminuição simultânea do T3 total plasmático quando comparadas as mulheres com altura normal de mesmo nível socioeconômico. Trenkwalder et al. (2015) em seu estudo afirma que a baixa estatura está associada a um maior risco de doença cardiovascular mostrando que várias vias de sinalização que afetam o crescimento, bem como os efeitos pleiotrópicos de variantes genéticas que afetam a altura, parecem estar subjacentes à associação entre altura e risco de doença arterial coronariana.

Apesar da teoria DoHad evidenciar a predisposição metabólica que os indivíduos com déficit estatural têm para o desenvolvimento da obesidade, a etiologia da obesidade é

multifatorial e a sua ocorrência está relacionada a fatores genéticos e metabólicos, e agravada pela interação de fenômenos ambientais, culturais, sociais, econômicos e ao sedentarismo. A obesidade é considerada uma doença crônica não transmissível e, seus sintomas desenvolvem-se lentamente durante um longo período de tempo (WHO, 2000).

Fisiologicamente, as mulheres são adaptadas a armazenar mais gordura corporal do que os homens, devido a maiores taxas de reesterificação e recaptção de ácidos graxos não esterificados no tecido adiposo e menor taxa metabólica basal (TMB), fato esse que causa maior propensão ao ganho de peso. Essa maior porcentagem de gordura corporal feminina pode ser justificada devido a sua necessidade para a ovulação, fertilidade e gravidez (POWER E SCHULKIN, 2007; LAZZER et al., 2010; BRIERLEY et al., 2016). De acordo com Comitato et al.,(2014) a utilização basal de gordura tem sido descrita a ser menor em mulheres do que em homens, o que contribui para um maior armazenamento de massa gorda no sexo feminino.

A obesidade é caracterizada por ser um estado de inflamação crônica ocasionando diferenciação dos adipócitos em tamanho e número expressos no organismo que acarretam numa liberação exacerbada de citocinas e adipocinas. Dentre as adipocinas com produção elevada em indivíduos obesos, destaca-se a leptina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina -1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). O aumento acentuado destas substâncias pró-inflamatórias no tecido adiposo está diretamente relacionado com a alta prevalência de hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e osteoartroses (FRANCISQUETI et al., 2015; HEALTH, 2014; SPALDING et al., 2008; MILNER et al., 2012; KHAN et al., 2014; TRZECIAK-RYCZEK et al.,2011).

Na década de 90, com a descoberta da produção de leptina pelo tecido adiposo branco, este passou a ser reconhecido como um órgão endócrino com uma alta atividade metabólica, capaz de secretar proteínas bioativas e peptídeos que estão envolvidos com a regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Estas novas evidências sugeriram existir mecanismos neuroendócrinos que controlam a homeostase energética, a ingestão energética e o peso corporal, por meio da interação entre o trato gastrointestinal, tecido adiposo e sistema nervoso central(SNC). Tais processos são iniciados por um controle primário do sistema nervoso central em resposta às alterações nos estoques de energia periféricos (FAINTUCH et al., 2007; BOGUSZEWSKI et al., 2010). A alteração no equilíbrio das citocinas e adipocinas encontrada em indivíduos obesos que tem expressão

diminuída das citocinas e adipocinas anti-inflamatórias e elevada das pró-inflamatórias é um componente-chave do metabolismo patogênico e respostas imunitárias (KIM et al., 2007; DI CHIARA et al., 2012; KHAN et al., 2014).

A leptina é um hormônio peptídico, considerada uma adipocina mediadora do balanço energético, regulando funções neuroendócrinas, peso corporal, através de ações sobre os seus receptores no Sistema Nervoso Central. Está é secretada principalmente pelos adipócitos, e os seus níveis de circulação refletem essencialmente a quantidade de energia armazenada no tecido adiposo e secundariamente alterações agudas na ingestão energética. Os níveis de leptina caem rapidamente e evoca profundas mudanças nos níveis de equilíbrio de energia e hormônios, quando submetidos ao jejum. Baixos níveis de leptina induzem superalimentação suprimindo o gasto de energia, a tireoide e hormônios reprodutivos, e a imunidade provavelmente aumentando os níveis de peptídeos orexígenos e reduzem os níveis de peptídeos anorexígenos através da ativação da proteína citosólica janus quinase (JAK-STAT3) que promove recrutamento de moléculas da família de transdutores de sinal e ativadas de transcrição no hipotálamo. Em indivíduos obesos ocorre a resistência a essa adipocina, resultando, apesar de elevadas reservas de energia, numa incapacidade de detectar a saciedade (FRIEDMAN, 2009; DALAMAGA et al., 2013; PARK et al., 2014; MAFFEI et al., 1995; CHARAN, 2016;).

O TNF- α é uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando o acúmulo de gordura e interferindo em processos, como a homeostase glicêmica e o metabolismo de lipídios. Além disso, é um potente sinalizador de macrófagos e propicia o acúmulo destas células no tecido adiposo do paciente obeso (ZAHORSKA-MARKIEWICZ et al., 2008). Associações são observadas entre a secreção de TNF- α e IL-6 com a hiperplasia de células adiposas, IMC e circunferência abdominal (EDER et al, 2009).

A interleucina-8 (IL-8) também têm sido relacionada com o aumento do índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ), percentual de gordura corporal e massa gorda, uma vez que está associada a função de induzir a quimiotaxia de células alvo, levando-os a migrar para o local da infecção, sendo capaz de aumentar a instabilidade da placa aterosclerótica por inibição da expressão do inibidor tecidual da metaloproteinase, o que degrada a matriz, apresenta níveis circulantes aumentados em hiperinsulinemia e hiperglicemia e está aumentada em indivíduos obesos com tolerância normal à glicose

indicando uma possível relação com o metabolismo do carboidrato. (ZHANG et al.,2011; HOCH et al.,1996; STRĄCZKOWSKI et al., 2002; IKEOKA et al.,2010).

A interleucina-6 (IL-6) está aumentada no organismo do indivíduo obeso associada à patogênese da resistência à insulina e afetando a ingestão energética e o apetite por meio de ações na região hipotalâmica. A IL-6 desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoprotéica e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. Essa citocina um fator importante na produção hepática de Proteína C Reativa (PCR) através da supressão da atividade da lipase lipoproteica, já que é o principal mediador da resposta de fase aguda e é derivada principalmente através de biossíntese hepática dependente de IL-6. (NORTHCOTT et al, 2012; JUNG et al.,2014; SMITH et al., 2012; ELMQUIST et al., 1999; EDER et al., 2009; KAUR et al., 2014)

Outra proteína, conhecida como inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) que pode ser secretada por adipócitos em grande quantidade está envolvida na fibrinólise ocasionada pela acumulação excessiva de fibrina no interior dos vasos, podendo levar ao aparecimento de trombos. Os níveis plasmáticos de PAI-1 estão estreitamente relacionados com a adiposidade visceral. TNF- α contribui para o aumento da concentração plasmática de PAI-1 na obesidade e resistência à insulina através, provavelmente, da indução por lipopolissacarídeos e elementos regulatórios em sítios reguladores do PAI-1 estando esses mecanismos ainda não elucidados. Estudos indicam que a redução de peso e tratamento com medicamentos indicados para tratamento da diabetes podem diminuir a concentração PAI-1 no organismo de indivíduos obesos. (WOZNIAK et al.,2009; HASSANIM et al.,2013).

A interleucina 10 (IL-10) apresenta redução na sua concentração em indivíduos obesos com síndrome metabólica, diabetes tipo 2, tendo papel importante na regulação do sistema imunológico, por inativação de citocinas pró-inflamatórias através da supressão da função dos macrófagos, com um conseqüente papel importante na imunidade do trato gastrointestinal. Estudos evidenciam que a IL-10 está envolvida na patogênese de doenças cardiovasculares através da regulação do processo inflamatório no organismo, se caracterizando por apresentar mecanismos importantes que reduzem o processo

aterogênico (JANOWSKA et al.,2016; LITTLE et al., 2011; HAN et al., 2010; TZIAKAS et al., 2007; ARSLAN et al., 2010).

Em contraste, a adiponectina apresenta efeitos anti-inflamatórios, antidiabético, antiaterogênico e efeito cardioprotetor. Além disso, pode atuar como marcador biológico e os seus níveis diminuídos podem atuar como um mediador para a patofisiologia dessas doenças de forma independente de outros fatores de risco. A adiponectina é a única adipocina que se encontra diminuída na obesidade, além disso, algumas linhas de evidência mostraram que a mesma atenua o estado inflamatório nas células endoteliais, do músculo, células epiteliais, macrófagos principalmente por ativação proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e de proteína quinase dependente de cAMP (PKA/cAMP) (DI CHIARA et al.,2014; ZHANG et al., 2013; DI CHIARA et al., 2013; HU et al., 1996; HEILBRONN et al.,2013).

De fato, até o presente momento, sabe-se que a normalização das concentrações das adipocinas por meio da perda de peso, pode conduzir ao controle das manifestações clínicas relacionadas com a obesidade (YIER, 2010). Pesquisas têm verificado a eficácia do tratamento não cirúrgico na redução da adiposidade corporal e dos riscos associados à obesidade, o qual inclui uma terapia interdisciplinar constituída por atendimento clínico, nutricional, psicológico e atividade física. (BISCHOFF et al., 2011; DÂMASO et al.,2013).

Visando uma melhora na adesão e uma manutenção de peso em longo prazo estudos demonstram que estratégias para o tratamento da obesidade consistem em modificação de estilo de vida combinando recomendações alimentares e de atividade física com estratégias cognitivas e comportamentais específicas, desenvolvidas por equipes multidisciplinares. Estas equipes são capazes de lidar com os diferentes aspectos da obesidade e suas doenças relacionadas, com base em um trabalho individual com o paciente ou grupo, ajudando a manter a motivação dos indivíduos (TSIGOS et al., 2011; MAC LEAN et al., 2015; WADDEN et al., 2011).

A atividade física tem efeitos benéficos para a saúde, e, assim, pode, potencialmente, ser utilizada terapêuticamente para a obesidade e distúrbios relacionados, tais como hipertensão e dislipidemia. O exercício físico pode atuar melhorando perfis de adipocinas e marcadores clínicos. Estudos mostram que a intervenção com exercício regular associado de exercício (aeróbico e treinamento de resistência), promove efeitos

anti-inflamatórios no músculo esquelético e tecido adiposo. Os mecanismos pelos quais o exercício de treinamento pode promover efeitos anti-inflamatórios incluem: redução da massa de gordura visceral, um efeito sobre o tecido adiposo que reduz a hipóxia e a inflamação do tecido adiposo local; diminuição da adesão de leucócitos sistêmicos e a produção de citocinas pelas células endoteliais; e um efeito sobre o sistema imunitário, que reduz o número de células pró-inflamatórias e a produção de citocina pró-inflamatória pela célula (SALVADORI et al., 2014; MENDHAM et al., 2014, HONG et al., 2014; KHADIR et al., 2015; TOUAUTI et al., 2015).

O exercício físico é considerado um componente importante de um programa de redução de peso, em conjunto com a redução calórica. Vários estudos relatam benefícios ao combinar o exercício com restrição calórica sobre a redução do peso corporal e gordura corporal e preservação da massa magra, em comparação com a restrição calórica apenas. O tratamento para obesidade deve ser baseado em bons cuidados clínicos e intervenções baseadas em evidências e deve ser individualizada e multidisciplinar, com foco em metas realistas, manutenção de peso e prevenção da recuperação do peso (WILLIS et al., 2012; MOFFITT et al., 2015, YUMUK et al., 2015).

Apesar da evolução das pesquisas, ainda existem dúvidas acerca dos processos inflamatórios crônicos modulados pelo tecido adiposo em indivíduos com baixa estatura. Portanto, o presente estudo buscou investigar em mulheres adultas obesas com baixa estatura, os mecanismos de ação e as interações entre marcadores inflamatórios, indicadores antropométricos e composição corporal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr* v.47, p.829–839,2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS SOBRE OBESIDADE. Disponível em: < <http://www.abeso.org.br/noticias/N/obesidade-em-noticia.shtmlr> > Acesso em 09.02.15.

BALBUS, J.M; BAROUKI, R; BIRNBAUM, L.S; et al. Early-life prevention of non-communicable diseases. *Lancet*. v.381, n. 9860, p.3-4,2013.

BAROUKI, R.; GLUCKMAN. P.D.; GRANDJEAN. P.; HANSON. M.; HEINDEL, J.J. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. v. 11, p.42,2012.

BISCHOF, S.C.; DAMMS–MACHADO, A.; BETZ, C.; HERPETZ, S.; LEGENBAUER, T.; LOW, T. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life: a prospective study *Int Obesity* , v.36, p. 614-24, 2012.

BOGUSZEWSKI, C.L.; PAZ-FILHO, G.; VELLOSO, L.A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol*. v.61, p.194-206,2010.

BORGES, N.B.C. Tratamento Clínico da Obesidade. Simpósio: Distúrbios Respiratórios do Sono, Ribeirão Preto, v.39, n.2, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. VIGITEL Brasil 2015 Saúde Suplementar : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

BRIERLEY, M.E.; BROOKS, K.R.; MOND, J.; STEVENSON, R.J.; STEPHEN, I.D. The Body and the Beautiful: Health, Attractiveness and Body Composition in Men's and Women's Bodies. *PLoS One*. v.11, n.6, 2016.

BRITTO, R.P.A.; FLORÊNCIO, T.M.T.M.; COSTA, A.C.S.; PINHEIRO, M.E. Short stature, abdominal obesity and cardiovascular risk factors in low-income women. **Publisher Moreira Junior**. v.68, p.71–77,2009.

BUENO, N.B.; FLORENCIO, T.M.; CAVALCANTE, F.A.; LINS, I.L.; CLEMENTE, A.G.; SESSO, R.C.; SAWAYA, A.L. Comparison of metabolic changes between short and non-short stature, obese, low-income women after weight loss., *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*,2016. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.012.

CHARAN,V.S.S. Leptin in Obesity –A Review . *J. Pharm. Sci. & Res.* v. 8, n.6, p. 428-430, 2016.

CLEMENTE, A.P.G.; SANTOS, C.D.L.; MARTINS, V.J.B.; BENEDITO-SILVA, A.A.; ALBUQUERQUE, M.P.; SAWAYA, A.L. Mild stunting is associated with higher body fat: study of a low-income population. **J Pediatr**. v.87, p.138–144,2011.

COMITATO, R. et al. Sex Hormones and Macronutrient Metabolism. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, v. 55, n. 2, p.227-241,2014.

CONWAY, B.; RENE, A. Obesity as a disease: no lightweight matter. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 5, no. 10, p. 145-151, 2004.

CURI, R.; LAGRANHA, J.R.G. Júnior et al. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* v.47, n.2, p.135-143, 2003.

DALAMAGA, M. OBESITY, INSULIN RESISTANCE, ADIPOCYTOKINES AND BREAST CANCER: new biomarkers and attractive therapeutic targets. *world journal of experimental medicine*, v. 3, n. 3, p. 34–42, 2013.

DÂMASO, A. R.; PIANO, A. ; MUNHOZ, R. C. S. ; CORGOSINHO, F. ; SIEGFRIED, W.; CARANTI, D.A.; MASQUIO, D. C. L. ; CARNIER, J ; SANCHES, P. L. ; SILVA, PL ; NASCIMENTO, C.M.O.D.; OYAMA, L.M; DANTAS, A.; MELLO, M. T. ; TUFIK, S.; TOCK, L. . Multidisciplinary Approach to the Treatment of Obese Adolescents: Effects on Cardiovascular Risk Factors, Inflammatory Profile and Neuroendocrine Regulation of Energy Balance. *International Journal of Endocrinology*, v. 2013, p. 01-10, 2013.

DEBOER, M.D.; GURKA, M.J.; WOO, J.G.; MORRISON, J.A. Severity of Metabolic Syndrome as a Predictor of Cardiovascular Disease Between Childhood and Adulthood: The Princeton Lipid Research Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*,v.66,n.6,p.755-7, 2015.

DEBOER, M.D; LIMA, A.A; ORÍA, R.B; SCHARF, R.J; MOORE, S.R; LUNA, M.A; GUERRANT, R.L. Early childhood growth failure and the developmental origins of adult disease: Do enteric infections and malnutrition increase risk for the metabolic syndrome?. *Nutr Rev*. v.70, p, 642-653, 2012.

DESPRES, J.P.; CARTIER, A.; COTE, M.; ARSENAULT, B.J. The concept of cardiometabolic risk: bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med*. v. 40,p.514-523,2008.

DI CHIARA, T.; ARGANO, C.; SCAGLIONE, A.; CORRAO, S.; PINTO, A.; SCAGLIONE, R. May Adiponectin be considered as a Novel Cardiometabolic Biomarker?. *J Diabetes Metab Disord Control* ,v.1, n.4, p.00021, 2014.

DI CHIARA, T.; LICATA, A.; ARGANO, C.; et al . Plasma adiponectin: a contributing factor for cardiac changes in visceral obesityassociated hypertension. *Blood Press*, p. 1–7., 2013. doi:10.3109/08037051.2013.823767

DREWNOWSKI, A. Obesity, diets, and social inequalities. **Nutrition Reviews**, Wastington, v. 67, n. 1, p. S36–39, 2009. Supplement.

DUARTE, G. Associação entre obesidade, resposta imune e gravidade da psoríase. 2010. 97f. Tese (Mestrado em Ciência da Saúde) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

EDER, K.; BAFFY, N.; FALUS, A. et al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, doi:10.1007/s00011-009-0060-4, 2009.

ELMQUIST JK, ELIAS CF, SAPER CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and bodyweight. **Neuron**. v.22,n.2, p.221–32,1999.

FAINTUCH, J et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementarion with alpha-linolenic acid. *Obesity Surgery*, v.17, n.3, p.341-347,2007.

FAINTUCH,J. In_____Clínica Cirurgica Mediciona da USO (Universidade de São Paulo). Editora: Manole, v.2, n.145, p. 2093-2102,2008

FLORENCIO, T. M. M. T.; FERREIRA, H. S. ; CAVALCANTE, J. C. ; STUX, G. R. ; SAWAYA, A. L. . Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low-income women living in Maceio, north-eastern Brazil.. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, v. 14, p. 346-348, 2007.

FLORENCIO, T.M.M.T.; BUENO, N.B. ; BRITTO, R.A.P. ; ALBUQUERQUE, F.C.A. ; LINS, I.L.L.; SAWAYA, A.L. . Waist-to-Height Gain and Triiodothyronine Concentrations in a Cohort of Socially Vulnerable Short-Stature Women: A Four-Year Follow-Up Study. *Annals of Nutrition & Metabolism*, v. 28, p. 298-305, 2016.

FLORENCIO, T.M.M.T.; FERREIRA, H.S; CAVALCANTE, J.C.; SAWAYA, A.L. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in north-eastern Brazil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. v.14, p.26–33,2004. pmid:15053161.

FLORENCIO, T.M.T.M.; FERREIRA, H.S.; DE FRANÇA, A.P.; CAVALCANTE, J.C.; SAWAYA, A.L. Obesity and undernutrition in very-low-income population in the city of Maceió, Northeast Brazil. *Br J Nutr*. v.86, p.277–283,2001. pmid:11502242

FOSTER, G.D.; WYATT, H.R.; HILL, J.O.; MAKRIS, A.P.; ROSENBAUM, D.L.; BRILL, C.; et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. v.153,n.3,p.147-57, 2010.

FRANCISQUETI, F.V. et al. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire*. N.40, v.1, p.81-89, 2015.

FRANCISQUETI, F.V.; NASCIMENTO, A.F.; CORRÊA, C.R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire*. v.40, n.1, p 81-89,2015.

FRIEDMAN, J.M .Leptin at 14 y of age: An ongoing story. *Am J Clin Nutr* , v.89(Suppl), p.973S–979S, 2009.

GENTIL, P. Emagrecimento: Quebrando mitos e mudando paradigmas. Rio de Janeiro: 2ª edição: Editora Sprint, 2011.

GHANTOUS, C. M.; AZRAK, Z.; HANACHE, S.; ABOU-KHEIR, W.; AND ZEIDAN, A. (2015). Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int. J. Endocrinol*. p.534320,2015. doi: 10.1155/2015/534320

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A.; BUKLIJAS, T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. v.1,n.1, p. 6–18, 2010. DOI 10.1017/S2040174409990171.

GNACIŃSKA, M.; MAŁGORZEWICZ, S.; STOJEK, M.; ŁYSIAK-SZYDŁOWSKA, W.; SWORCZAK, K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Advances of Medicine*. v. 54, n.2, p.150-7, 2009.

GODFREY, K.M; GLUCKMAN, P.D; HANSON, M.A. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. v. 21, p.199–205,2010. [PubMed:20080045]

HAN, S.H.; SAKUMA, I.; SHIN, E.K.; KOH, K.K. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog. Cardiovasc. Dis*. v.52,p.126–140,2009.

HAN, X.; KITAMOTO, S.; WANG, H.; BOISVERT, W.A. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *FASEB J*. v.24, p.2869-2880, 2010.

HANSON, M.A; GLUCKMAN, P.D. Developmental origins of health and disease—Global public health implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. v.29, n.1, p.24-31,2015.

HARGREAVES, M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*, v.27, n.3, p.225-228, 2000.

HASSAN, H.A.; IBRAHIM, A.I. Risk Factors That Are Associated With Interleukin-8 Level In Iraqi Asthmatic Patients. *Asian J Pharm Clin Res*, v.6, n.2, p. 245-248, 2013.

HEALTH & SOCIAL CARE INFORMATION CENTRE. Statistics on Obesity, Physical Activity and Diet. Disponível em: < <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB16988/obes-physacti-diet-eng-2015.pdf> > Acesso em: 04 abril, 2016.

HEILBRONN, L.K.; CAMPBELL, L.V.; XU, A.; SAMOCHA-BONET, D. Metabolically protective cytokines adiponectin and fibroblast growth factor-21 Acute overfeeding in healthy humans increases. **PLoS One**. v.8, n.10, p.e78864,2013

HERNÁNDEZ-TORRES, R.P. et al. Effects of single sessions of low-intensity continuous and moderate-intensity intermitente exercise on bood lipids in the same endurance runners. *Journal of Science and Medicine in Sport*, v.12,n.2,p.323-331,2008.

HOCH, R.C.; SCHRAUFSTATTER, I.U.; COCHRANE, C.G. In vivo,in vitro, and molecular aspects of interleukin-8 and the interleukin-8 receptors. *J Lab Clin Med*, v.128,n.2, p.134-145.1996.

HONG, H.R.; JEONG, J.O.; KONG, J.Y.; LEE, S.H.; YANG, S.H.; HÁ, C.D.; et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*. v.18, n.3, p.277–85, 2014. doi: 10.5717/jenb.2014.18.3.277 PMID: 25566464; PubMed Central PMCID: PMC4241903.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **The Journal of biological chemistry**. v.271, n.18, p.10697-703,1996.

HUANG, C.J.; MCALLISTER, M.J.; SLUSHER, A.L.; WEBB, H.E.; MOCK, J.T.; ACEVEDO, E.O. Obesity-related oxidative stress: the impact of physical activity and diet manipulation. *Sports Med Open*. v.1,n.32,2015.

IKEOKA, D.; MADER, J.K.; PIEBER, T.R. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Assoc Med Bras* , v.56, n.1, p. 116-121, 2010.

INOUE, K.; ARAI, Y.; KURIHARA, H.; et al. Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ Res*. v.97,p.176–84,2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa De Orçamentos Familiares, 2008-2009 (POF): Antropometria E Estado Nutricional De Crianças, Adolescentes E Adultos No Brasil. Rio De Janeiro; 2010.

IYER, A, FAIRLIE, DP, PRINS, JB et al. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, n. 6, p. 71-82, 2010;

JANOWSKA,J.; CHUDEK, J.; OLSZANECKA–GLINIANOWICZ, M.; SEMIK-GRABARCZYK,E.; ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B. Interdependencies among Selected

Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women. *International Journal of Medical Sciences*. v.13,n.7,p.490-499, 2016. doi: 10.7150/ijms.14110

JUNG, C.H.; RHEE, E.J.; CHOI, J.H.; BAE, J.C.; YOO, S.H.; KIM, W.J.; et al. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabetes J*, v.34, n.4, p.237–43,2010.

JUNG, U.J.; CHOI, M.S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*, v.15, p. 6184-6223, 2014. doi:10.3390/ijms15046184

KANTER, R.; CABALLERO, B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr*. v.3, n. 4, p. 491-498,2012

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014. Epub 014/04/09.doi:10.1155/2014/943162PMID:24711954; PubMed Central PMCID: PMC3966331

KHADIR, A.; TISS, A.; ABUBAKER, J.; ABU-FARHA, M.; AL-KHAIRI, I.; CHERIAN, P.; et al. MAP kinase phosphatase DUSP1 is overexpressed in obese humans and modulated by physical exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. v.308, n.1, p.E71–83, 2015. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2013 PMID: 25370852.

KHAN M, JOSEPH F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. **Scientifica**;2014

KIM, S.A; YOUNT, K.M; RAMAKRISHNAN, U; MARTORELL, R. The relationship between parity and overweight varies with household wealth and national development. **Int J Epidemiol**. v.36, n.1, p.93–101,2007.

LAZZER, S. et al. Relationship Between Basal Metabolic Rate, Gender, Age, and Body Composition in 8,780 White Obese Subjects. *Obesity*. v. 18, n. 1, p.71-78,2010.

LEE, Y.; KIM, B.K.; LIM, Y.H.; et al. The relationship between adiponectin and left ventricular mass index varies with the risk of left ventricular hypertrophy. *Plos One*, v.8,n.7,p.70246, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0070246

LI, F.Y.; CHENG, K.K.; LAM, K.S.; VANHOUTTE, P.M.; XU, A. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role

LITTLE, P.J.; CHAIT, A.; BOBIK, A. Cellular and cytokine-based inflammatory processes as novel therapeutic targets for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. v.131, p.255-268, 2011.

MACAULAY, E.C.; DONOVAN, E.L.; LEASK, M.P.; BLOOMFIELD, F.H.; VICKERS, M.H.; DEARDEN, P.K.; BAKER, P.N. The importance of early life in childhood obesity and related diseases: A report from the Gravidia Strategic Summit. *J Dev Orig Health Dis*. v.5, p.398-407, 2014.

MACLEAN, P.S.; WING, R.R.; DAVIDSON, T.; et al. NIH working group report: innovative research to improve maintenance of weight loss. *Obesity*. v.23,n.1,p.7-15, 2015.

MAFFEI, M.; et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.92, p.6957-6960, 1995.

MARIE, N.G. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**. v.30, n.384(9945), p.766-781, 2014.

MARTI, A.; MARCOS, A.; MARTINEZ, J. Obesity and immune function relationships. **Obesity reviews**, Oxford, v. 2, no. 2, p. 131-140, 2001.

MARTIN, S.S.; QASIM, A.; REILLY, M.P. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, v.52 p.1201 - 1210, 2008.

MARTINS, V.J.B.; FLORÊNCIO, T.M.M.T.; GRILLO, L.P.; DO CARMO, M.P.F.; MARTINS, P.A.; CLEMENTE, A.P.; et al. Long-Lasting Effects of Malnutrition. **Int J Environ Res Public Health**. v.8, p.1817-1846, 2011. pmid:21776204

MATARESE, G.S.; MOSHOS, C.H.; MANTZOROS.,C.H. Leptin in immunology. *Journal of Immunology*. v.173, p.3137–3142,2005.

MATHER, K.J.; GOLDBERG, R.B. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract Clin Endocrinol Metab*, v.28,p.107–117,2014.

MAYES, J.S; WATSON, G.H. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. **Obes Ver**.v.5,n.4,p.197-216,2004.

MENDHAM, A.E.; DUFFIELD, R.; MARINO, F.; COUTTS, A.J. A 12-week sports-based exercise programme for inactive Indigenous Australian men improved clinical risk factors associated with type 2 diabetes mellitus. *J Sci Med Sport*. 2014. doi: 10.1016/j.jsams.2014.06.013 PMID: 25060913.

MIFFLIN, M.D.; ST JEOR, S.T.; HILL, L.A.; SCOTT, B.J.; DAUGHERTY, S.A.; KOH, Y.O. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals.*Am J Clin Nutr*.v.51,n.2,p.241-7,1990.

MILNER, J.J; BECK, M.A. The impact of obesity on the immune response to infection. **Proc Nutr Soc**. v.71, n.2, p.298-306,2012.

MIRZA, S.; QU, H.Q.; LI, Q.; et al. Adiponectin/leptin ratio and MetS in a Mexican American population. *Clinical and Investigative Medicine*, v.34, p.E290, 2011.

MOFFITT R, Haynes A, Mohr P: Treatment beliefs and preferences for psychological therapies for weight management. *J Clin Psychol*.v.71,p.584–596,2015.

NIELSEN S, GUO Z, JOHNSON CM, HENSRUD DD, JENSEN MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. **J Clin Invest**. v.113,n.11,p.1582-8, 2004.

NORTHCOTT JM, YEGANEH A, TAYLOR CG, ZAHRADKA P, WIGLE JT. Adipokines and the cardiovascular system:mechanisms mediating health and disease. **Can J Physiol Pharmacol**. v.90, n.8, p.1029–59,2012.

of adiponectin. *Acta Physiologica (Oxford, England)* .v.203,n.1,p.167–180,2011.

OHASHI, K.; OUCHI, N.; MATSUZAWA, Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*. v.94,n.10, p.2137–2142,2012.

OLIVEIRA, C.M.B. et al. Citocinas e dor. **Ver. Bras. Anesthesiol.** Campinas, v.61, n. 2, 2011.

OUCHI, N.; WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta.* v.380, n.1–2,p.24–30,2007.

OUCHI, N; PARKER; J.L; LUGUS, J.J; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.** v.11, n.2, p.85-97,2011.
<http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989

OUCHI, N; PARKER; J.L; LUGUS, J.J; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.** v.11, n.2, p.85-97,2011.
<http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989

PARK, H.K.A.; REXFORD, S. PHYSIOLOGY OF LEPTIN: ENERGY HOMEOSTASIS, NEUROENDOCRINE FUNCTION AND METABOLISM. *METABOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL*, V. 64, N. 1, P. 24–34, 2014.

PEREIRA,L.O; FRANCISCHI,R.P; LANCHA JUNIOR,A.H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistencia a insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.47, n.2, p.111-127,2003.

PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS (PNAD) : SÍNTESE DE INDICADORES 2013 / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - 2. ed. - Rio de Janeiro : 296 p. IBGE, 2015.

POWER, M.L.; SCHULKIN, J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *British Journal Of Nutrition*, Cambridge, v. 99, n. 05, p.931-940, 2007.

PRENTICE, A.; WEBB, F. Obesity amidst poverty. **Int J Epidemiol.** v.35, p.24–30,2006.
pmid:16506309

PRIMEAU, V.; CODERRE, L.; KARELIS, A.D.; BROCHU, M.; LAVOEI, M.E.; MESSIER, V.; SLADEK, R.; RABASA-LHORET, R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity.* v. 35. p.971-981,2011.

RKHZAY-JAF, J; O'DOWD, J.F; STOCKER, C.J. Maternal obesity and the fetal origins of the metabolic syndrome. **Curr Cardiovasc Risk Rep.** n.6, p.487–495,2012.

RUIGE, J.B.; DEKKER, J.M.; BLUM, W.F.; STEHOUWER, C.D.; NIJPELS, G.; MOOY, J.; et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care*, v.22, n.7,p.1097–104,1999.

SALVADORI, A.; FANARI, P.; BRUNANI, A.; MARZULLO, P.; CODECASA, F.; TOVAGLIERI, I.; et al. Leptin Level Lowers in Proportion to the Amount of Aerobic Work After Four Weeks of Training in Obesity. *Horm Metab Res*. 2014. doi: 10.1055/s-0034-1395637 PMID: 25502942.

SATO, R.; WATANABE, H.; SHIRAI, K.; OHKI, S.; GENMA, R.; et al. A cross-sectional study of glucose regulation in young adults with very low birth weight: impact of male gender on hyperglycaemia. *BMJ Open* 2: p.e000327, 2012.

SEGAL, K.R.; LANDT, M.; KLEIN, S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 1996.

SHAI, I.; SCHWARZFUCHS, D.; HENKIN, Y.; SHAHAR, D.R.; WITKOW, S.; GREENBERG, I.; et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. v.359, n.3,p.229-41,2008.

SILVEIRA, P.P.; PORTELLA, A.K.; GOLDANI, M.Z.; BARBIERI, M.A.Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). *J. Pediatr. (Rio J)*. v.83, n.6, p.494-504,2007.

SMITH, M.M.; MINSON, C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol*. v.590,n.8,p.1787–801,2012.

SPALDING, K.L.; ARNER, E.; WESTERMARK, P.O.; BERNARD, S.; BUCHHOLZ, B.A.; BERGMANN, O. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(7196):783-7. Epub 2008/05/06.

SPALDING, K.L.; ARNER, E.; WESTERMARK, P.O.; BERNARD, S.; BUCHHOLZ, B.A.; BERGMANN, O.; et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. v.453, n.7196, p.783-7,2008. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06902>.

STECKEL, R.H. Biological measures of the standard of living. *J Econ Perspect*. v.22, n.1, p.129-152,2008.

STRACZKOWSKI, M.; KOWALSKA, I.; NIKOLAJUKA, A.; DZIENIS-STRACZKOWSKA, S.; SZELACHOWSKA, M.; KINALSKA, I. Plasma interleukin 8 concentrations in obese subjects with impaired glucose tolerance. *Cardiovascular Diabetology*. p. 2:5,2003.

TAVARES, T.B. et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Rev Med Minas Gerais**, v.20, n.3, p.359-366, 2010.

TAYLOR, P; POSTON, L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. v.92, n.2, p. 287-298, 2007

THIEME, K. O tratamento com leptina por 7 e 28 dias altera a função e a morfologia renal de ratos. 2015. 100f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015

TIMMERMAN, K.L.; VOLPI, E. Amino acid metabolism and regulatory effects in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v.11, p.45–49, 2008.

TOUATI, S.; MONTEZANO, A.C.I.; MEZIRI, F.; RIVA, C.; TOUYZ, R.M.; LAURANT, P. Exercise training protects against atherosclerotic risk factors through vascular NADPH oxidase, extracellular signal-regulated kinase $\frac{1}{2}$ and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase downregulation in obese rats. *Clin Exp Pharmacol and Physiol*. v.42, n.2, p.179–85, 2015. doi: 10.1111/1440-1681.12338 PMID: WOS:000347814900008

TRENKWALDER, T.; KESSLER, T.; SCHUNKERT, H.; ERDMANN, J. Genetics of coronary artery disease: Short people at risk?, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v.13, n.11, p.1169-1172,2015. DOI: 10.1586/14779072.2015.1094377

TRZECIAK-RYCZEK, A.; TOKARZ-DEPTUŁA, B.; NIEDŹWIEDZKA- RYSTWEJ, P.; DEPTUŁA, W. Adipose tissue – component of the immune system. **Centr Eur J Immunol**. v.36,p.95-9,2011.

TSIGOS, C.; HAINER, V.; BASDEVANT, A.; FINER, N.; MATHUS-VLIEGEN, E.; MICIC, D.; MAISLOS, M.; ROMAN, G.; SCHUTZ, Y.; TOPLAK, H.; YUMUK, V.; ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B.; Criteria for EASO-collaborating centres for obesity management. *Obes Facts*, v.4,p.329–333, 2011.

TZIAKAS, D.N.; CHALIKIAS, G.K.; KASKI, J.C.; et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. *Atherosclerosis*. v.193,p.196-203,2007.

UAUY, R; KAIN, J; CORVALAN, C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries?. *Am J Clin Nutr*. v. 94, n 6 0, 2011 . doi:10.3945/ajcn.110.000562.

VICTORA, C.G; ADAIR, L.; FALL, C.; HALLAL, P.C.; MARTORELL, R.; RICHTER, L.; SACHDEV, H.S. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: Consequences for adult health and human capital. *Lancet*. v.371, p.340-357,2008.

WADDEN, T.A.; NEIBERG, R.H.; WING, R.R.; et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity*. v.19,n.10,p.1987–1998,2011.

WILLIS, L.H.; SLENTZ, C.A.; BATEMAN, L.A.; SHIELDS, A.T.; PINER, L.W.; BALES, C.W.; HOUMARD, J.A.; KRAUS, W.E. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol*. n.113,p.1831–1837,2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Geneva, c2015. Disponível em: < from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em : 20 Jul. 2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic.: Geneva, Switzerland, Technical Report Series 894. 2000.

WOZNIAK, R.A.F.; FOUTS, D.E.; SPAGNOLETTI, M.; COLOMBO, M.M.; CECCARELLI, D.; GARRISS, G.; DÉRY, C.; BURRUS, V.; et al. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet*. v.5, p.e1000786, 2009. doi: 1000710.1001371/journal.pgen.1000786. [PubMed: 20041216]

YUAN,C. et al. High expression. Of the histone demethylase LSD1 associates with câncer cell proliferation and unfavorable prognosis in tongue câncer. *J Oral Pathol Med*, v.44, n.2, p.159-65, 2015.

YUMUK, V; TSIGOS, C; FRIED, M; SCHINDLER,K; Busetto, L; MICIC, D; TOPLAK, H.European Guidelines for Obesity. Management in Adults *Obes Facts* .v.8,p.402–424,2015.

ZAGO, A. et al. Efeitos do exercício físico no estado inflamatório crônico de baixo grau induzido pela obesidade. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v.34, n.2, p. 27-32, 2013.

ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B.; OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M; JANOWSKA, J et al. The effect of weight loss on serum concentrations of FAS and tumour necrosis factor alpha in obese women. *Endokrinologia Polska*, v. 59, n. 1, p. 18-20, 2008.

ZHANG, C.; LUO, H.; GAO, F.; ZHANG, C.T.; ZHANG, R. A reduction in both visceral and subcutaneous fats contributes to increased adiponectin by lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program. *Acta Diabetol.*2014

ZHANG, H.; MO, X.; HAO, Y.; et al. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*, v.345, n.6, p.455–461, 2013.

ZHANG, X.; ZHENG, H.; ZHANG, H.; MA, W.; WANG, F.; LIU, C.; et al. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke717–725. *Cytokine* , v.56, p.717–725,2011.

ZHAO, Y.; SUN,R.; YOU,L.; GAO,C.; TIAN, Z. Expression of leptin receptor and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.300, n.2, p.247–252,2003.

1º Artigo: Artigo de Resultados

RENATA, F.C; CLEMENTE, A.P.G. Efeitos Da Terapia Interdisciplinar Sobre Os Marcadores Inflamatórios Em Mulheres Obesas Com E Sem Baixa Estatura. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases

RESUMO

Esse estudo teve como objetivo analisar se existem diferenças nos marcadores inflamatórios em mulheres obesas com baixa estatura submetidas à terapia multidisciplinar para perda de peso quando comparadas ao seu grupo controle, ambos de baixo nível socioeconômico. Métodos: Ensaio clínico de braço único, de conveniência com três meses de seguimento. Participaram do estudo 37 mulheres obesas subdivididas em dois grupos a depender da estatura. As mulheres foram recrutadas a partir do convite para uma triagem às mães e parentes de crianças atendidas no Centro de Recuperação e Educação Nutricional - CREN. Os critérios de inclusão foram (1) idade entre 19-45 anos; (2) Estatura < 152,3 cm para compor o grupo Baixa Estatura (BE); (3) Estatura > 158,7 cm para compor o grupo Sem baixa estatura (SBE); (4) Índice de Massa Corporal > 30kg/m². Foram coletados dados socioeconômicos, antropométricos (altura, peso, circunferência da cintura e quadril, RCQ, RCE), composição corporal e perfil inflamatório (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , Adiponectina, PAI-1, leptina, Razão Adiponectina/Leptina e Leptina/Adiponectina). Resultados: Os grupos foram semelhantes quando avaliados a idade e os indicadores socioeconômicos, evidenciando que a população estudada se caracterizada por ser de baixa renda, com mediana de renda per capita em torno de R\$260,00 (\pm 229,96) (US 80,13), ter 02 filhos (\pm 01,22) e 04 moradores por domicílio (\pm 01,39). Ao categorizar os grupos pela classificação de estatura encontramos que o grupo de mulheres com baixa estatura apresentou maior diminuição na razão Cintura Quadril (Δ = -6,07 cm x Δ = -8,96 cm; p= 0,02), no índice de massa magra (Δ = -0,32 kg/m² x Δ = 0,83 kg/m²; p= 0,01), na razão adiponectina/leptina (Δ = 0,04 x Δ = - 0,10; p=0,01) diminuição no percentual de perda de peso (7,82% x 11,15%; p= <0,01) e elevação nos níveis de leptina (Δ = 0,34 pg/mL x Δ = 7,45 pg/mL; p= 0,04). Em conclusão, a terapia multidisciplinar realizada aumentou a leptina, o que pode indicar maior processo inflamatório no grupo de mulheres com baixa estatura, sugerindo que este grupo demanda possivelmente uma intervenção menos restritiva nutricionalmente para que seja possível verificar a redução dos fatores de risco de morbidade.

Palavras-chave: Obesidade, Estatura, marcadores inflamatórios .

ABSTRACT

This study aimed to analyze if there are differences in inflammatory markers in obese women with short stature submitted to multidisciplinary therapy for weight loss when compared to their control group, both of low socioeconomic level. Methods: Single-arm, non-randomized clinical trial with three months follow-up. Participating in the study were 37 obese women in two groups, a convenience sample was used, from the invitation to a screening to mothers and relatives of children attended at the Center for Recovery and Nutrition Education - CREN. Inclusion criteria were (1) age between 19-45 years; (2) Height <152.3 cm to make up the group Low Stature (BE); (3) Stature > 158.7 cm for the group No short stature (SBE); (4) Body Mass Index > 30kg / m². (IL-8, IL-10, TNF- α , Adiponectin, PAI-1, IL-10, TNF- α , Leptin, Adiponectin / Leptin ratio and Leptin / Adiponectin ratio). RESULTS: The groups were similar when assessed for age and socioeconomic indicators, showing that the population studied was characterized by low income, with median income per capita around (SD = 229.96) (US 80, 13), had 02 children (DP \pm 01,22) and 04 residents per household (DP \pm 01.39). When categorizing the groups by stature classification, we found that the group of women with short stature had greater weight loss after the intervention in the ratio of the variable Waist Hip (Δ = -6,07 cm x Δ = -8,96 cm; p= 0,02), in the lean mass index (Δ = -0,32 kg/m² x Δ = 0,83 kg/m²; p= 0,01), in the adiponectin / leptin ratio (Δ = 0.04 x Δ = - 0.10 , P = 0.01), and elevation in leptin levels (Δ = 0,34 pg/mL x Δ = 7,45 pg/mL; p= 0,04). In conclusion, the multidisciplinary therapy performed increased leptin, which may indicate more inflammatory process in the group of women with short stature, suggesting that this group possibly demands a less restrictive intervention nutritionally so that it is possible to verify the reduction of risk factors of morbidity.

Keywords: Obesity, Stature, inflammatory markers.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um estado de inflamação crônica e de baixa grau que ocasiona diferenciação em tamanho e número dos adipócitos expressos no organismo, acarretando uma liberação exacerbada de citocinas e adipocinas (FRANCISQUETI et al, 2015). O risco de desenvolver comorbidades relacionadas à obesidade é diretamente proporcional ao grau de obesidade, no entanto, a presença destes distúrbios metabólicos varia consideravelmente entre os indivíduos obesos (DESPRES et al., 2008; PRIMEAU et al., 2011).

O excesso de tecido adiposo contribui para o processo inflamatório em tecidos vasculares e não vasculares, visto que este tecido é capaz de produzir peptídeos com importante atividade biológica, como a leptina e adiponectina, ambos com um papel importante nos distúrbios metabólicos associados à obesidade (GNACINSKA et al., 2010). A leptina tem um papel como biomarcador para doenças cardiometabólicas e também afeta a estrutura vascular, estando associada à angiogênese, hipertensão e aterosclerose (GHANTOUS et al., 2015). Por outro lado, a adiponectina é um hormônio anti-inflamatório com atividade anti-aterogênica, atuando na melhora da sensibilidade à insulina e na diminuição da oxidação lipídica (OUCHI et al., 2011; HAN et al., 2009).

A altura em adultos é um marcador nutricional amplamente utilizado, que reflete a interação entre herança genética e experiências e exposições no início da vida (VICTORA et al., 2008; BLACK et al., 2008) Nos países em desenvolvimento que enfrentam a transição nutricional é comum encontrar indivíduos com obesidade e baixa estatura ao mesmo tempo (FLORENCIO et al, 2015). Um adulto com baixa estatura e obesidade tem maior risco metabólico que um obeso sem baixa estatura (HOSEINI, 2015). Florêncio et al (2016) demonstraram que mulheres obesas adultas com baixa estatura apresentam menor gasto energético de repouso e concentração de hormônio tireoidiano T3 total plasmático, levando-as a maior propensão ao ganho de peso quando comparadas a mulheres obesas sem baixa estatura de semelhante nível socioeconômico.

Bueno et al. (2016), estudando 59 mulheres com excesso de peso com características semelhantes às do presente estudo, encontrou que mulheres com baixa estatura e excesso de peso quando submetidas à intervenção interdisciplinar para perda de peso e mudança de estilo de vida apresentaram semelhante perda de peso, gordura corporal e circunferência da cintura ao grupo com estatura normal, entretanto tiveram menor

redução nos níveis de glicemia e insulina. Estes mecanismos podem ser explicados por uma possível adaptação do organismo a uma privação alimentar no início da vida e mecanismos epigenéticos tendo como consequência a baixa estatura que leva o indivíduo a apresentar níveis mais elevados de glicose (SATO et al, 2012), evidenciando uma diminuição da função das células beta pancreática e aumento da resistência à insulina. Florêncio et al (2007) ao comparar um grupo de mulheres obesas com baixa estatura e sem baixa estatura encontrou maiores alterações no perfil lipídico, resistência à insulina e gordura abdominal no grupo com baixa estatura. A diminuição da função das células beta pancreática juntamente com o aumento da sensibilidade da insulina pode sugerir uma maior fosforilação e ativação da cascata de sinalização insulínica, levando ao aumento no número de receptores periféricos da insulina, especialmente no tecido adiposo, o que poderia desencadear um aumento do processo inflamatório sistêmico.

Apesar do avanço nas pesquisas, ainda existem dúvidas acerca dos processos inflamatórios crônicos modulados pelo tecido adiposo em indivíduos com baixa estatura. Assim, o presente estudo buscou analisar se existem diferenças nos marcadores inflamatórios em mulheres obesas com baixa estatura submetidas à terapia multidisciplinar para perda de peso quando comparadas ao seu grupo controle, ambos de baixo nível socioeconômico.

MÉTODOS

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um ensaio clínico de braço único, não aleatório com três meses de seguimento. Participaram 37 mulheres obesas divididas em dois grupos, de acordo com a estatura. Foi utilizada uma amostragem por conveniência, convidando todas as mães e parentes de crianças em acompanhamento no Centro de Recuperação e Educação Nutricional (CREN) para uma triagem prévia ao estudo. Todas as mulheres incluídas foram convidadas a participar de uma terapia interdisciplinar com intuito de emagrecimento e mudança no estilo de vida.

AMOSTRA

Os critérios de não inclusão foram: mulheres com índice de massa corporal < 30 kg/m²; com idade menor de 19 anos e maior que 45 anos; que fizeram uso contínuo de

medicamentos (imunossupressores, insulina, hormônios tireoidianos, antirretrovirais); grávidas ou lactantes.

Foram formados dois grupos, um com mulheres de baixa estatura ($\leq 152,3$ cm, correspondente ao percentil 5 da curva de crescimento da OMS aos 19 anos) e o outro grupo composto por mulheres sem baixa estatura ($> 158,7$ cm, correspondente ao percentil 25 da curva de crescimento da OMS aos 19 anos), ambos submetidos a um programa de perda de peso e mudança do estilo de vida por meio de uma dieta restrita em carboidratos definida em <130 g de carboidratos por dia.

Foram coletados os dados dos participantes após consentirem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, parecer nº 275.184-UNIFESP/SP. O protocolo pode ser encontrado na base de Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9zggxm/>).

INTERVENÇÃO

As orientações dietéticas e os planos alimentares foram exclusivamente voltados para um público de baixa renda, de modo a garantir máxima aderência dos indivíduos ao protocolo dietético. Durante todo o experimento, foram fornecidos a todas as participantes do estudo, semanalmente, alimentos que contribuíssem com a aderência às dietas, como queijos e castanhas. A dieta restrita em carboidratos conteve, inicialmente, 50 g de carboidratos ao dia, durante o primeiro mês. Após esse período, os carboidratos foram gradualmente adicionados, numa taxa de 10 g por semana, até um máximo de 130g de carboidratos por dia, a exemplo de outros ensaios (FOSTER et al., 2010; SHAI et al., 2008).

Para levar em consideração as diferenças nas necessidades energéticas estimadas entre as mulheres, calculadas a partir da fórmula de Mifflin, foram utilizados 4 diferentes planos alimentares, todos com menos de 50g de carboidratos e com, respectivamente, 1200 kcal, 1400 kcal, 1600 kcal e 1800 kcal. Cada mulher foi inicialmente designada para o plano com teor energético imediatamente abaixo das suas necessidades estimadas, e então foi acompanhada individualmente até o término do estudo. Durante os primeiros 15 dias, a estrutura do Centro de Recuperação e Educação Nutricional de Maceió-AL (CREN-AL) foi utilizada para fornecer o almoço às participantes. Nutricionistas treinados realizaram

consultas semanais com as participantes da pesquisa, com o intuito de manter a melhor aderência possível. Houve também oficinas de educação nutricional, abordando temas como confecção de saladas, autoestima e bem-estar corporal e realização de exercícios físicos em casa.

Em consonância, todas as participantes foram encorajadas a participar das aulas de exercício físicos realizadas no CREN acompanhadas por educador físico, com duração de 1 hora por dia e frequência de 3 dias por semana, a fim de auxiliar na perda de peso e mudança do estilo de vida. Os exercícios consistiam em circuitos envolvendo atividades aeróbicas com materiais lúdicos tais como steps, bambolês e cordas, além de exercícios de resistência envolvendo halteres.

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

As medidas antropométricas (peso corporal, estatura e circunferência da cintura e quadril) foram obtidas nas participantes vestindo roupas leves e sem sapatos. As participantes foram pesadas após jejum noturno, sendo o peso corporal, a massa de gordura (MG), massa livre de gordura (MM), e porcentagem de gordura corporal determinado por bioimpedância elétrica (modelo TBF-300; Tanita Corporation of America, Inc., Arlington Heights, IL). Para medir a estatura, as mulheres foram convidadas a ficar na posição vertical usando um estadiômetro portátil (Alturaexata modelo: 2009, escala bilateral de 35 a 213 cm, resolução de 0,1 cm). A circunferência da cintura (CC) foi medida durante uma expiração normal, usando uma fita métrica flexível não extensível no ponto umbilical. Circunferência do quadril (CQ) foi medida no ponto de cedência da circunferência máxima sobre as nádegas. A relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-estatura (RCE) foram também calculados dividindo a circunferência da cintura com a do quadril, e a altura em centímetros, respectivamente. O índice de massa magra (IMG) foi determinado pela divisão da massa de gordura (em quilogramas) pela altura ao quadrado (em metros). Da mesma forma, o índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) foi calculado como a divisão da massa magra (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros),

ANÁLISE BIOQUÍMICA

A coleta de sangue seguiu procedimento padronizado. Amostras de sangue foram coletadas após 12 horas jejum noturno. Os marcadores inflamatórios PAI-1, Adiponectina, Leptina, TNF-alfa e IL-10 foram dosados no plasma. O IL-6 e IL-8 foram dosadas no

soro. Para a dosagem dos marcadores inflamatórios, foi utilizado o método ELISA (Enzyme-linked immunoabsorbent assay) de captura (Kit R&D Systems, Minnesota, MN). A relação pró-inflamatória leptina : adiponectina e anti-inflamatória adiponectina : leptina foram calculados *a posteriori*.

DADOS SOCIOECONÔMICOS

Os dados foram coletados no CREN com um protocolo previamente testado e estruturado sobre informações pessoais, socioeconômicas e demográficas, como a idade, anos de escolaridade, ocupação, o número de membros da família, salário, benefícios do governo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As suposições de distribuição de normalidade foram verificadas pelo teste de Lilliefors. Variáveis paramétricas foram expressas através das médias e desvios padrão. Para verificar se houve diferenças entre os grupos ao longo do tempo, uma ANOVA de modelos mistos foi conduzida, calculando a interação grupo x tempo. Para amostras independentes foi realizada uma ANOVA unifatorial. Os marcadores inflamatórios que podem ser influenciados pela composição corporal (índice de massa magra) foram submetidos a uma análise de covariância (ANCOVA) mista utilizando a variação do índice de massa magra como covariável. Todos os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS v. 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, EUA) e o nível de significância foi fixado em 5%.

RESULTADOS

Foram avaliadas 37 mulheres, sendo 23 mulheres com baixa estatura e 14 sem baixa estatura. Para a categorização e tratamento todas as mulheres foram avaliadas, porém na análise dos marcadores inflamatórios foram excluídos seis indivíduos do grupo sem baixa estatura e dois do grupo com baixa estatura por apresentarem amostra insuficiente para análise. O diagrama de fluxo do processo de seleção é mostrado na Figura 1. Os grupos foram semelhantes quando avaliados a idade e os indicadores socioeconômicos (Tabela 1), evidenciando que a população estudada é de baixa renda, com renda per capita mensal em torno de R\$260,00 (\pm 229,96) (US\$80,13), ter 02 filhos (\pm 01,22) e 04 moradores por domicílio (\pm 01,39). Nos grupos avaliados aproximadamente 85% das

mulheres eram beneficiárias de programas de transferência de renda – Bolsa Família, 50 % eram solteiras e 78% não trabalhavam. Em relação as residências, ambos os grupos apresentavam em sua maioria piso e parede revestidos. Nenhuma das variáveis socioeconômicas analisadas apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Ao categorizar os grupos pela classificação de estatura foi encontrado que o grupo de mulheres com baixa estatura apresentou diminuições significativas em relação a variável circunferência do quadril (CQ) quando comparado ao grupo sem baixa estatura ($\Delta = -6,07$ cm x $\Delta = -8,96$ cm; $p = 0,02$), no índice de massa magra ($\Delta = -0,32$ kg/m² x $\Delta = 0,83$ kg/m²; $p = 0,01$) e percentual de perda de peso (7,82% x 11,15%; $p = <0,01$), porém sem diferença no índice de gordura corporal após a intervenção. Em relação aos marcadores inflamatórios, quando corrigidos pela variação do índice de massa magra, houve aumento nos níveis de leptina ($\Delta = 0,34$ pg/mL x $\Delta = 7,45$ pg/mL; $p = 0,04$) e diminuição na relação entre adiponectina/leptina ($\Delta = 0,04$ x $\Delta = -0,10$; $p = 0,01$) no grupo com baixa estatura após a intervenção.

DISCUSSÃO

A maior magnitude da perda de peso no grupo de mulheres com baixa estatura promoveu mudanças na circunferência do quadril e diminuição significativa na razão adiponectina/leptina associado a uma maior perda da massa muscular após a intervenção e manutenção do gordura corporal, evidencia que a porcentagem de gordura corporal foi aumentada, justificando o aumento dos níveis de leptina plasmático. Uma possível via para entender a perda de massa magra seria o fato de o grupo com baixa estatura ter aumento dos níveis de insulina, conforme evidenciado por Bueno et al (2016) levando ao aumento do fatores anorexígenos. Damaso et al (2011) em estudo com adolescentes obesos mostrou que este fato sugere que o estado leptinêmico afeta o equilíbrio energético neuroendócrino, estimulando as vias orexigênicas, o que dificulta a perda de peso.

O estado de hiperleptinemia pode prejudicar o processo de perda de peso realizado através de terapia de exercícios associada à abordagem interdisciplinar (ACKEL-D'ELIA et al, 2014). Estudos demonstram que o nível básico de leptina foi um preditor negativo na porcentagem de perda de gordura em crianças e adolescentes obesos. Além disso, após apenas uma redução de 10% da massa corporal inicial, observou-se uma melhora na regulação do equilíbrio energético, incluindo o alfa-MSH aumentado, um importante neuropeptídeo anorexigênico mediado pela leptina no sistema nervoso central (MURER et

al, 2011; OYAMA et al, 2010; DAMASO et al, 2011). Entretanto, sabe-se que a intensidade, a frequência, e a duração do exercício físico, assim como o tipo de dieta gera adaptações metabólicas diferentes (GENTIL, 2011; CURTI et al, 2003; HARGREAVES,2000). Na literatura encontram-se diversos trabalhos com diferentes programas de intervenção para indivíduos obesos, não existindo um consenso sobre qual é o melhor protocolo de intervenção para a obesidade (HERNÁNDEZ-TORRES et al, 2008).Podendo, dessa forma, a não total adesão ao protocolo de exercício físico e tipo de dieta a qual as mesmas foram submetidas, ter influenciado também na perda da massa magra.

A razão adiponectina/leptina tem sido utilizada como um marcador inflamatório melhor do que as adipocinas isoladamente, uma vez que a razão tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da síndrome metabólica, independente do índice de massa corporal apresentado (MIRZA et al 2011), sendo um marcador preditivo de síndrome metabólica (JUNG et al., 2010; INOUE et al., 2005). Estudos relataram hiperleptinemia em indivíduos resistentes à insulina independentemente do nível de obesidade. Estes estudos indicam que a leptina e a insulina estão envolvidas em um circuito regulador complexo e destacam o papel fundamental da leptina, quando cronicamente elevada, para o desenvolvimento de resistência insulina. (RUIGE et al, 1999; SEGAL et al,1996). Estes resultados sugerem que um estado hiperleptinêmico prejudica a atenuação da inflamação levando a uma diminuição da proteção vascular. A teoria molecular que suporta esta descoberta é o fato de múltiplas células imunitárias expressarem o receptor de leptina (Ob-Rb) e, assim, poderem ser moduladas por este hormônio (MARTIN et al, 2008).

Portanto, um estado hiperleptinêmico leva a um processo inflamatório que induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que por sua vez leva a uma redução na liberação de adiponectina de adipócitos (MARTIN et al,2008; MATARESE et al,2005; ZHAO et al,2003). A adiponectina é considerada o componente principal do eixo adipo-vascular que medeia à conversa cruzada entre o tecido adiposo e a vasculatura (MATARESE et al,2005).

O presente estudo demonstra que mulheres com baixa estatura, apesar de apresentarem uma maior porcentagem de perda de peso, apresentaram aumento significativo na leptina e não tiveram alteração nos níveis de adiponectina, com diminuição

da relação adiponectina/leptina, mostrando um aumento do quadro de inflamação. Além disso, as mulheres obesas com baixa estatura apresentaram diminuição da massa magra, o que levanta a hipótese que as mesmas apresentam mecanismo adaptativo, permanecendo no quadro inflamatório por um período maior, gerando um quadro de resistência à insulina, um estado hiperleptinêmico com redução na liberação de adiponectina. É importante salientar que não houve diferença significativa na mudança do índice de gordura corporal das mulheres de ambos os grupos.

A melhora nos parâmetros antropométricos apresentados pelas mulheres obesas e com baixa estatura do presente estudo não foi o suficiente para provocar alterações em seu perfil inflamatório positivamente, sugerindo que essas mulheres precisam ser submetidas à uma intervenção menos restritiva nutricional para que os efeitos da mesma sejam significativos, uma vez que as possíveis privações vividas no início da vida, associadas às condições insalubres em que vivem, podem ter ocasionado adaptações metabólicas, resultando em um metabolismo pouco responsivo às variações ambientais.

Em conclusão, a terapia multidisciplinar realizada aumentou o processo inflamatório no grupo de mulheres com baixa estatura, sugerindo que este grupo demanda possivelmente uma intervenção menos restritiva nutricional para que seja possível adaptações metabólicas, resultando e um metabolismo pouco responsivo às variações ambientais. Neste contexto, medidas específicas que visem a promoção e prevenção para o ganho de peso de populações vulneráveis que se torna essenciais para reduzir o desenvolvimento de comorbidades metabólicas, bem como para aumentar tanto a qualidade como a expectativa de vida.

FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Diagrama Consort

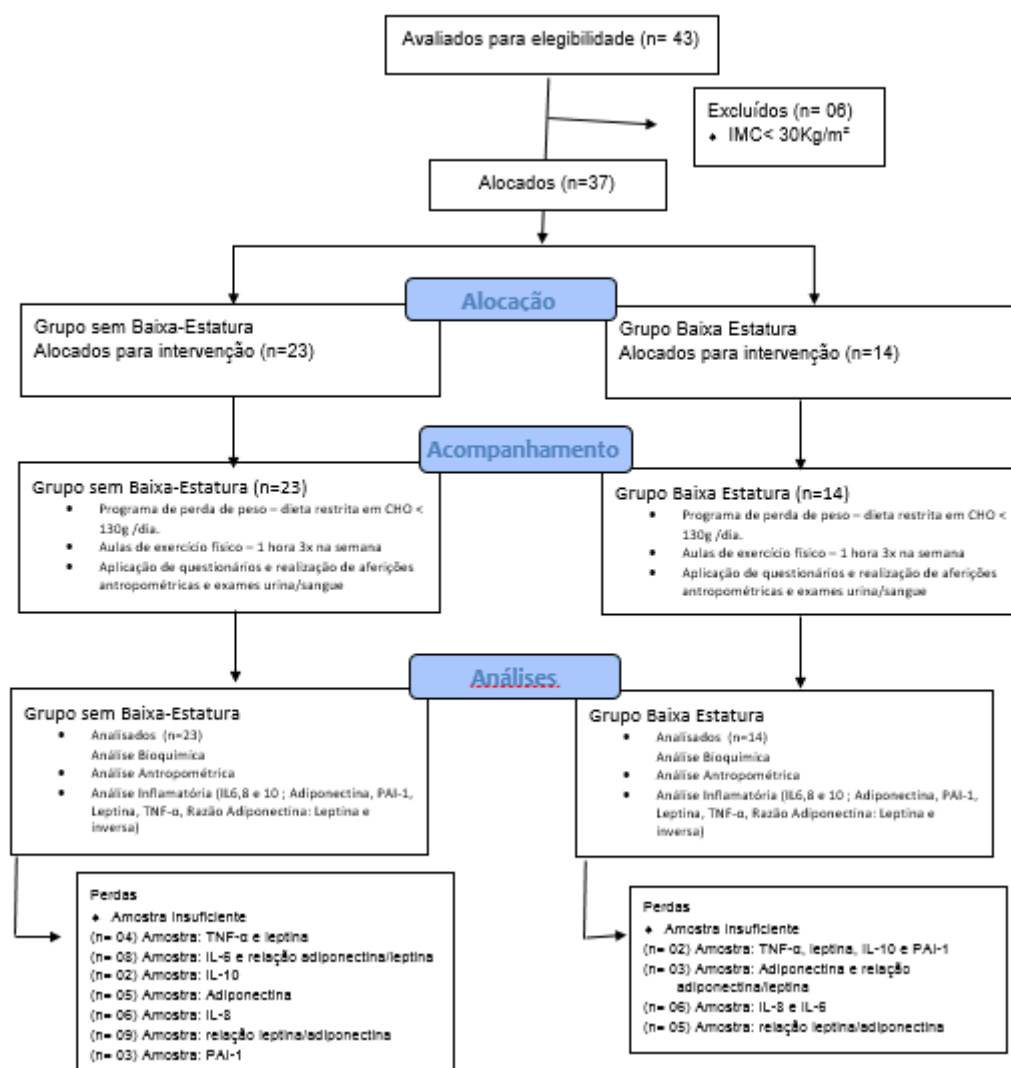


Tabela 1 - Perfil socioeconômico das mulheres participantes do estudo.

	Grupos				P
	Sem Baixa Estatura (n=23)		Baixa Estatura (n=14)		
	Média ou "n"	Desvio Padrão ou %	Média ou "n"	Desvio Padrão ou %	
Idade, anos ¹	30,74	5,86	30,86	6,65	0,43
Altura, metros ¹	1,61	0,05	1,51	0,04	<0,01
Escolaridade, anos ¹	8,00	3,30	7,21	8,87	0,08
Renda Benefício, R\$ ¹	138,75	48,23	151,67	64,89	0,47
Renda Total, R\$ ¹	1043,83	689,37	1105,14	696,80	0,75
Número de membros ¹	4,35	0,98	4,57	1,39	0,36
Número de Filhos ¹	1,96	1,10	2,50	1,22	0,72
Número de cômodos ¹	4,78	1,16	4,50	1,34	0,40
Renda Per capita, R\$ ¹	239,52	115,23	262,81	229,96	0,19
Donas de Casa ²	13	56,52	11	78,57	0,35
Receber Benefício do governo ²	16	69,50	12	85,71	0,22
Solteiras ²	09	39,13	07	50,00	0,63
Domicílio com:					
Parede Revestida ²	22	59,50	15	40,50	0,21
Piso Revestido ²	24	64,90	13	35,10	0,43

Notas:

1 Resultados expressos como média e desvio padrão.

2 Resultados expressos em frequência absoluta e relativa.

Tabela 2 – Perfil antropométrico das mulheres obesas participantes do estudo

Variáveis	Grupos										
	Sem Baixa Estatura (n = 23)				Baixa Estatura (n=14)				Δ^1	Δ^2	P ³
	Basal		Final		Basal		Final				
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
Peso (Kg)	90,22	14,21	82,53	13,34	80,97	7,37	69,40	7,92	-7,69	-11,57	<0,01
IMC (Kg/m ²)	34,49	4,79	31,55	4,53	35,37	1,92	30,32	2,42	-2,94	-5,05	<0,01
CC (cm)	101,5	11,56	96,66	10,50	97,69	6,40	92,00	6,41	-4,90	-5,69	0,42
CQ (cm)	116,3	9,56	110,2	7,93	113,8	5,83	104,8	6,21	-6,07	-8,96	0,02
RCQ	0,87	0,06	0,87	0,05	0,86	0,06	0,88	0,08	0,00	-0,02	0,13
RCE	0,62	0,06	0,59	0,06	0,65	0,04	0,61	0,04	-0,03	-0,04	0,20
Perda de Peso (%)									8,51	14,28	<0,01 ⁴
Índice de Massa Magra (massa magra/m ²)	19,15	1,82	18,83	1,52	20,06	0,89	19,23	0,85	-0,32	-0,83	0,01
Índice de Massa Livre de gordura (gordura corporal/m ²)	14,85	3,77	12,82	3,41	13,50	1,89	11,00	2,22	-2,03	-2,50	0,20

¹Varição (valor final – inicial) referente ao grupo sem baixa estatura.

²Varição (valor final – inicial) referente ao grupo com baixa estatura.

³P-valor para uma análise da variância mista.

⁴P-valor para uma análise de variância de um fator.

Tabela 3 – Perfil inflamatório das mulheres obesas participantes do estudo

Variáveis	Grupos												Δ^1	Δ^2	p ³
	Sem Baixa Estatura (n = 23)						Baixa Estatura (n=14)								
	Basal			Final			Basal			Final					
	n	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão					
TNF (pg/mL)	21	2,41	1,36	2,47	1,48	12	1,90	0,99	2,32	1,09	0,06	0,42	0,08		
PAI-1(ng/mL)	21	6,69	4,56	7,02	5,28	12	6,77	5,68	4,58	1,06	0,33	-2,19	0,53		
IL-6 (pg/mL)	16	3,97	3,56	3,12	3,02	7	9,45	20,31	5,48	7,83	-0,85	-3,97	0,33		
IL-8 (pg/mL)	18	13,08	10,30	17,62	11,67	7	10,43	7,53	28,88	23,44	4,54	18,45	0,06		
IL 10 (pg/mL)	22	1,86	1,57	1,66	1,19	12	1,89	1,24	1,70	1,02	-0,20	-0,19	0,62		
Leptina (pg/mL)	21	32,03	20,17	32,37	26,58	11	21,26	5,38	28,71	10,56	0,34	7,45	0,04		
Adiponectina (ug/mL)	21	7,54	3,48	8,63	4,64	11	5,07	2,21	4,82	1,94	1,09	-0,25	0,09		
Adiponectina/Leptina	18	0,30	0,18	0,34	0,20	10	0,28	0,17	0,18	0,09	0,04	-0,10	0,01		
Leptina/Adiponectina	18	4,79	3,59	5,34	6,62	10	7,17	3,57	6,92	3,17	0,55	-0,25	0,88		

¹Varição (valor final – inicial) referente ao grupo sem baixa estatura.

²Varição (valor final – inicial) referente ao grupo com baixa estatura.

³ P-valor para uma análise de covariância mista utilizando variação da massa magra como covariável.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKEL-D'ELIA, C.; CARNIER, J. ; BUENO JUNIOR, C. R. ; CAMPOS, R. M. S. ; SANCHES, P. L. ; CLEMENTE, A. P. ; TUFIK, S. ; MELLO, M. T. ; DAMASO, A. R. Effects of Different Physical Exercises on Leptin Concentration in Obese Adolescents. *International Journal of Sports Medicine*, p. 164-171, 2013.

BLACK, R.E.; ALLEN, L.H.; BHUTTA, Z.A.; CAULFIELD, L.E.; ONIS, M.; EZZATI, M.; et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. v.371,n.9608,p.243-260,2008.

CURTI, R.; LAGRANHA, J.R.G. Júnior et al. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* v.47, n.2, p.135-143, 2003.

DÂMASO,A.R.; PIANO,A. ; TOCK, L. ; OYAMA, L.M. ; TOCK, L.; NASCIMENTO, C.M.O.; TUFIK, S.; MELLO, M.T. Hyperleptinemia in obese adolescents deregulates neuropeptides during weight loss. *Peptides (New York, N.Y. 1980)*, v. 32, p. 1384-1391, 2011.

DESPRES, J.P.; CARTIER, A.; COTE, M.; ARSENAULT, B.J. The concept of cardiometabolic risk: bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med.* v. 40,p.514-523,2008

FLORENCIO, T. M. M. T.; FERREIRA, H. S. ; CAVALCANTE, J. C. ; STUX, G. R. ; SAWAYA, A. L. . Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low-income women living in Maceio, north-eastern Brazil.. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, v. 14, p. 346-348, 2007.

FLORENCIO, TELMA M. M. T.; BUENO, NASSIB B. ; CLEMENTE, ANA P. G. ; ALBUQUERQUE, FABIANA C. A. ; BRITTO, REVILANE P. A. ; FERRIOLLI, EDUARDO ; SAWAYA, ANA L. . Weight gain and reduced energy expenditure in low-income Brazilian women living in slums: a 4-year follow-up study. *British Journal of Nutrition*, v. 1, p. 1-10, 2015.

FLORENCIO, TELMA M.M.T.; BUENO, NASSIB B. ; BRITTO, REVILANE A.P. ; ALBUQUERQUE, FABIANA C.A. ; LINS, ISABELA L.L. ; SAWAYA, ANA L. . Waist-to-Height Gain and Triiodothyronine Concentrations in a Cohort of Socially Vulnerable Short-Stature Women: A Four-Year Follow-Up Study. *Annals of Nutrition & Metabolism*, v. 28, p. 298-305, 2016.

FOSTER, G.D.; WYATT, H.R.; HILL, J.O.; MAKRIS, A.P.; ROSENBAUM, D.L.; BRILL, C.; et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med.* v.153,n.3,p.147-57, 2010.

FRANCISQUETI, F.V.; NASCIMENTO, A.F.; CORRÊA, C.R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire.* v.40, n.1, p 81-89,2015.

GENTIL, P. Emagrecimento: Quebrando mitos e mudando paradigmas. Rio de Janeiro: 2ª edição: Editora Sprint, 2011.

GHANTOUS, C. M.; AZRAK, Z.; HANACHE, S.; ABOU-KHEIR, W.; AND ZEIDAN, A. (2015). Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int. J. Endocrinol.* p.534320,2015. doi: 10.1155/2015/534320

GNACIŃSKA, M.; MAŁGORZEWICZ, S.; STOJEK, M.; ŁYSIAK-SZYDŁOWSKA, W.; SWORCZAK, K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Advances of Medicine.* v. 54, n.2, p.150-7, 2009.

HAN, S.H.; SAKUMA, I.; SHIN, E.K.; KOH, K.K. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* v.52,p.126–140,2009.

HARGREAVES, M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* v.27, n.3, p.225-228, 2000.

HERNÁNDEZ-TORRES, R.P. et al. Effects of single sessions of low-intensity continuous and moderate-intensity intermitente exercise on blood lipids in the same endurance runners. *Journal of Science and Medicine in Sport*, v.12,n.2,p.323-331,2008.

HOSEINI,S.M.; KALANTARI, A.; AFARIDEH, M.; NOSHAD, S.; BEHDADNIA, A.; NAKHJAVANI, M.; et al. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested casecontrol study. *Metabolism.* v.64, p;527-38,2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.12.009>.

INOUE, K.; ARAI, Y.; KURIHARA, H.; et al. Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ Res.* v.97,p.176–84,2005.

JUNG, C.H.; RHEE, E.J.; CHOI, J.H.; BAE, J.C.; YOO, S.H.; KIM, W.J.; et al. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance

index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabetes J*, v.34, n.4, p.237–43,2010

MARTIN, S.S.; QASIM, A.; REILLY, M.P. . Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease . *J Am Coll Cardiol* , v.52 p.1201 – 1210,2008.

MATARESE, G.S.; MOSHOS, C.H.; MANTZOROS.,C.H. Leptin in immunology. *Journal of Immunology*. v.173, p.3137–3142,2005.

MIRZA, S.; QU, H.Q.; LI, Q.; et al. Adiponectin/leptin ratio and MetS in a Mexican American population. *Clinical and Investigative Medicine*, v.34, p.E290, 2011.

MURER, S.B.; KNÖPFL, I.B.H.; AEBERLI, I.; JUNG, A.; WILDHABER, J.; WILDHABER-BROOKS, J.; ZIMMERMANN, M.B. Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weightloss program . ***Am J Clin Nutr***. p.93 , v.695 – 702, 2011.

OUCHI, N; PARKER; J.L; LUGUS, J.J; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. ***Nat Rev Immunol***. v.11, n.2, p.85-97,2011.
<http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989.

OYAMA, L.M.; DO NASCIMENTO, C.M.; CARNIER, J.; DE PIANO, A.; TOCK, L.; SANCHES, P.L.; GOMES, F.A.; TUFI, K.S , DE MELLO MT , DÂMASO AR . The role of anorexigenic and orexigenic neuropeptides and peripheral signals on quartiles of weight loss in obese adolescents . ***Neuropeptides***. v.44, p. 467 – 474,2010.

PRIMEAU, V.; CODERRE, L.; KARELIS, A.D.; BROCHU, M.; LAVOEI, M.E.; MESSIER, V.; SLADEK, R.; RABASA-LHORET, R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity*. v. 35. p.971-981,2011.

RUIGE, J.B.; DEKKER, J.M.; BLUM, W.F.; STEHOUWER, C.D.; NIJPELS, G.; MOOY, J.; et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. *The Hoorn Study*. *Diabetes Care*, v.22, n.7,p.1097–104,1999.

SATO, R.; WATANABE, H.; SHIRAI, K.; OHKI, S.; GENMA, R.; et al. A cross-sectional study of glucose regulation in young adults with very low birth weight: impact of male gender on hyperglycaemia. *BMJ Open* 2: p.e000327, 2012.

SEGAL, K.R.; LANDT, M.; KLEIN, S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 1996.

SHAI, I.; SCHWARZFUCHS, D.; HENKIN, Y.; SHAHAR, D.R.; WITKOW, S.; GREENBERG, I.; et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. v.359, n.3,p.229-41,2008.

VICTORA, C.G.; ADAIR, L.; FALL, C.; HALLAL, P.C.; MARTORELL, R.; RICHTER, L.; et al. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. v.71, n.9609, p.340-57,2008.

ZHAO, Y.; SUN,R.; YOU,L.; GAO,C.; TIAN, Z. Expression of leptin receptor and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.300, n.2, p.247–252,2003

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADA COMO VOLUNTÁRIA A PARTICIPAR DA PESQUISA: “MULHERES DE BAIXA ESTATURA E OBESAS SUBMETIDAS À DIETA RESTRITA EM CARBOIDRATOS OU À DIETA CONVENCIONAL: EFEITOS NA PERDA DE PESO, NA FUNÇÃO RENAL E NA CARDIOVASCULAR.”

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: O MOTIVO QUE NOS LEVA A ESTUDAR O PROBLEMA DA OBESIDADE EM MULHERES DE BAIXA ESTATURA É QUE, POR APRESENTAREM BAIXA ESTATURA, EXISTE UM RISCO AUMENTADO DE QUE ESSAS PESSOAS TENHAM SOFRIDO DE DESNUTRIÇÃO QUANDO MAIS JOVENS, DE MANEIRA QUE NA VIDA ADULTA A OBESIDADE SEJA MAIS DANOSA. LOGO, A PESQUISA SE JUSTIFICA POR SER NECESSÁRIO ESTUDAR MANEIRAS ADEQUADAS PARA COMBATER A OBESIDADE NESTE GRUPO DE PESSOAS. O OBJETIVO DESSE PROJETO É DETERMINAR SE AS MULHERES OBESAS DE BAIXA ESTATURA QUE FIZEREM UMA DIETA COM POUCOS CARBOIDRATOS PERDERÃO MAIS PESO QUE AQUELAS QUE FIZEREM UMA DIETA NORMAL, NO PERÍODO DE 1 ANO. OS PROCEDIMENTOS DE COLETA DE MATERIAL E DADOS SERÃO DA SEGUINTE FORMA: A COLETA DE SANGUE OCORRERÁ POR 3 VEZES DURANTE O ANO, SEMPRE PELA MANHÃ, LOGO APÓS UM JEJUM DE 12 HORAS, REALIZADA POR PESSOAL COMPETENTE PARA TAL. A QUANTIDADE DE SANGUE COLETADA SERÁ APENAS A NECESSÁRIA PARA A REALIZAÇÃO DOS EXAMES. JÁ A COLETA DE URINA SERÁ REALIZADA PELA PRÓPRIA PARTICIPANTE, EM SUA CASA. SERÃO DISTRIBUÍDOS RECIPIENTES ADEQUADOS PARA O PROCEDIMENTO. OS QUESTIONÁRIOS SERÃO APLICADOS PELA EQUIPE DE PESQUISA E NÃO POSSUEM NENHUM TIPO DE PERGUNTA QUE CAUSE CONSTRANGIMENTO AO PARTICIPANTE.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: EXISTEM DESCONFORTO E RISCOS MÍNIMOS PARA O PARTICIPANTE DA PESQUISA. OS DESCONFORTOS SÃO PRINCIPALMENTE O FATO DE FAZER UMA DIETA DIFERENTE DAQUELA QUE O INDIVÍDUO ESTÁ ACOSTUMADO, SENDO ESTE PONTO JUSTIFICADO PELO FATO DE QUE TAL DIETA TEM SE MOSTRADO BASTANTE EFICIENTE NA REDUÇÃO DO PESO DE QUEM A SEGUE. NOS PRIMEIROS SETE DIAS DE DIETA, É POSSÍVEL ENFRENTAR UM POUCO DE DOR DE CABEÇA E CANSAÇO, MAS QUE SE EXTINGUEM A PARTIR DA SEGUNDA SEMANA. ALÉM DISSO, HÁ O DESCONFORTO MÍNIMO NO MOMENTO DA COLETA DE SANGUE, REALIZADO POR MEIO DE UMA AGULHA INSERIDA NA VEIA DE UM BRAÇO. ESTE PROCEDIMENTO É NECESSÁRIO PARA SABER COMO ESTÁ A SAÚDE GERAL DE CADA PARTICIPANTE E DESCOBRIR POSSÍVEIS DOENÇAS QUE NECESSITEM SER TRATADAS. O EXAME DE URINA E OS QUESTIONÁRIOS NÃO TRAZEM RISCOS OU DESCONFORTOS PARA O PARTICIPANTE, A NÃO SER O TEMPO NECESSÁRIO PARA REALIZÁ-LOS.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSINTÊNCIA: TODOS OS PARTICIPANTES RECEBERÃO ACOMPANHAMENTO DE UMA EQUIPE DE PROFISSIONAIS DO CENTRO DE EDUCAÇÃO E RECUPERAÇÃO NUTRICIONAL DE ALAGOAS, DURANTE TODO O PERÍODO DA PESQUISA. ESTE ACOMPANHAMENTO SE DARÁ SOB A FORMA DE CONSULTAS, REUNIÕES E VISITAS DOMICILIARES.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: VOCÊ SERÁ ESCLARECIDA SOBRE A PESQUISA EM QUALQUER ASPECTO QUE DESEJAR. VOCÊ É LIVRE PARA RECUSAR-SE A PARTICIPAR, RETIRAR SEU CONSENTIMENTO OU INTERROMPER A PARTICIPAÇÃO A QUALQUER MOMENTO. A SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA E A RECUSA EM PARTICIPAR NÃO IRÁ ACARRETAR QUALQUER PENALIDADE OU PERDA DE BENEFÍCIOS.

OS PESQUISADORES IRÃO TRATAR A SUA IDENTIDADE COM PADRÕES PROFISSIONAIS DE SIGILO. OS RESULTADOS DOS EXAMES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DA PESQUISA COMO UM TODO SERÃO ENVIADOS PARA VOCÊ E PERMANECERÃO CONFIDENCIAIS. SEU NOME OU O MATERIAL QUE INDIQUE A SUA PARTICIPAÇÃO NÃO SERÁ LIBERADO SEM A SUA PERMISSÃO. VOCÊ NÃO SERÁ IDENTIFICADA EM NENHUMA PUBLICAÇÃO QUE POSSA RESULTAR DESTE ESTUDO. UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO INFORMADO SERÁ ARQUIVADA NA PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO E OUTRA SERÁ FORNECIDA A VOCÊ.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO NÃO ACARRETARÁ CUSTOS PARA VOCÊ E EVENTUAIS GASTOS COMO O PARA FINS DE TRANSPORTES NECESSÁRIOS PARA A REALIZAÇÃO DA PESQUISA SERÃO RESSARCIDOS. NÃO SERÁ DISPONIBILIZADA NENHUMA COMPENSAÇÃO FINANCEIRA ADICIONAL

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

EU, _____ FUI INFORMADA DOS

OBJETIVOS DA PESQUISA ACIMA DE MANEIRA CLARA E DETALHADA E ESCLARECI MINHAS DÚVIDAS. SEI QUE EM QUALQUER MOMENTO PODEREI SOLICITAR NOVAS INFORMAÇÕES E MOTIVAR MINHA DECISÃO SE ASSIM O DESEJAR. O PESQUISADOR RESPONSÁVEL NASSIB BEZERRA BUENO CERTIFICOU-ME DE QUE TODOS OS DADOS DESTA PESQUISA SERÃO CONFIDENCIAIS.

TAMBÉM SEI QUE CASO EXISTAM GASTOS ADICIONAIS, ESTES SERÃO ABSORVIDOS PELO ORÇAMENTO DA PESQUISA. EM CASO DE DÚVIDAS PODEREI CHAMAR O PESQUISADOR NASSIB BEZERRA BUENO OU A PROFESSORA TELMA MARIA DE MENEZES TOLEDO FLORÊNCIO NOS TELEFONES (82) 9976-6895 E (82) 3322-1361 OU O CENTRO DE RECUPERAÇÃO E EDUCAÇÃO NUTRICIONAL DE MACEIÓ-AL (CJ. DENISSON MENEZES S/Nº, TABULEIRO DOS MARTINS, AL, 57080-000, BRASIL).

DECLARO QUE CONCORDO EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO. RECEBI UMA CÓPIA DESTE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E ME FOI DADA A OPORTUNIDADE DE LER E ESCLARECER AS MINHAS DÚVIDAS.

NOME	ASSINATURA PARTICIPANTE	DO	DATA
NOME	ASSINATURA PESQUISADOR	DO	DATA
NOME	ASSINATURA TESTEMUNHA	DA	DATA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do tratamento com dieta restrita em carboidratos em mulheres com sobrepeso e baixa estatura.

Pesquisador: Nassib Bezerra Bueno

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16220513.4.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 275.184

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

No Brasil a prevalência da obesidade continua crescendo e na região nordeste, que apresenta os menores índices de sobrepeso e obesidade e ainda é acometida por bolsões de miséria, pode-se perceber que, especialmente para as mulheres, os níveis deste mal já se assemelham aos da média nacional. Um agravante para a obesidade nesta população de baixa renda é que ela possui um grande risco de ter sofrido desnutrição no início da vida, o que acarreta uma série de comprometimentos fisiológicos e metabólicos na vida adulta, como redução da taxa metabólica basal, e é manifestada de maneira mais evidente pela baixa estatura dos indivíduos. Nesse contexto, mulheres pobres, com sobrepeso e de baixa estatura constituem um importante grupo de risco. Estudos anteriores evidenciam que populações de baixa renda consomem muitos alimentos ricos em carboidratos, por serem mais baratos que outras fontes alimentares. No entanto, a dieta restrita em carboidratos vem se mostrando uma terapia alternativa bastante eficaz para a redução de peso em indivíduos com sobrepeso/obesidade e evidências apontam que aqueles submetidos a esta dieta mantêm a taxa metabólica basal de maneira mais eficiente que indivíduos sob dieta com restrição de lipídios, no decorrer da perda de peso, o que a torna especialmente interessante para o grupo de mulheres com sobrepeso e baixa estatura. Diante disto, o presente estudo visa responder a seguinte pergunta: "há diferenças na perda de peso, nos

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-081
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5530-7182 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@unifesp.br

Continuação do Parecer: 275.154

marcadores da função renal e de risco cardiovascular, entre mulheres com sobrepeso e baixa estatura comparadas a seus pares com estatura normal, submetidas a dieta restrita em carboidratos ou a dieta convencional?"

Para tal, conduzir-se-á um estudo longitudinal, de coorte, não-aleatório, com 12 meses de seguimento, no centro de recuperação e educação nutricional de Alagoas, CREN-AL. Serão selecionadas 88 mulheres adultas para compor os quatro grupos da presente investigação, cada grupo com 22 mulheres: 1) Mulheres de baixa estatura (<= 155cm) submetidas a dieta restrita em carboidratos; 2) mulheres de baixa estatura submetidas a dieta convencional (normoglicídica); 3) mulheres de estatura normal (> 155cm) submetidas a dieta restrita em carboidratos; 4) mulheres com estatura normal submetidas a dieta convencional (normoglicídica).

As necessidades energéticas de cada participante serão calculadas usando a fórmula de Mifflin-St. Jeor e reavaliadas periodicamente. As orientações dietéticas e os planos alimentares serão exclusivamente voltados para um público de baixa renda, dando preferência à inclusão de alimentos regionais. Durante todo o estudo, serão fornecidos a todas as participantes do estudo, diariamente, alimentos que contribuam com a aderência às dietas, como queijos e castanhas. Além disso, durante o primeiro mês, a estrutura do CREN-AL será utilizada para fornecer o almoço às participantes. Serão realizadas reuniões/consultas semanais. A dieta restrita em carboidratos conterá, inicialmente, 50 g de carboidratos ao dia, durante o primeiro mês. Após esse período, os carboidratos serão gradualmente adicionados, numa taxa de 10 g por semana, até um máximo de 120g de carboidratos por dia. A dieta convencional seguirá as recomendações do guia alimentar da população brasileira, com os macronutrientes distribuídos da seguinte maneira: carboidratos de 55 a 75%; proteínas de 10 a 15% e lipídios de 15 a 30%. A coleta de sangue e urina seguirá os procedimentos preconizados pela Organização Mundial da Saúde e se dará após jejum noturno de 12 horas. Todas as variáveis serão avaliadas em três períodos: 1) no início da intervenção; 2) ao término do terceiro mês; 3) ao término de 1 ano de acompanhamento. Será realizada avaliação antropométrica (peso corporal, circunferência da cintura e do quadril), fatores metabólicos de risco cardiovascular (pressão arterial, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, lipidograma e proteína C reativa), marcadores sanguíneos e urinários da função renal (distalina C, ureia, creatinina, sódio, potássio e microalbuminúria) e marcadores sanguíneos da função hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamil transferase). As variáveis nominais serão apresentadas como frequências relativas e proporções. As variáveis discretas e as variáveis contínuas que não obedecerem ao pressuposto da normalidade serão apresentadas como mediana associadas ao valor mínimo e valor máximo de cada distribuição. Por sua vez, as variáveis

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7182 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 275.104

contínuas que apresentarem distribuição normal serão apresentadas como média associada ao seu respectivo desvio padrão. Os testes do qui-quadrado, de Kruskal-Wallis, análise de variância com teste post-hoc de Tukey-HSD, regressão linear, logística e de Poisson multivariadas serão utilizadas na análise dos dados. Adotar-se-á o valor de alfa igual a 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar se há diferenças na perda de peso, nos marcadores da função renal e de risco cardiovascular entre mulheres com sobrepeso e baixa estatura comparadas a mulheres com sobrepeso e estatura normal submetidas a dieta restrita em carboidratos ou a dieta convencional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, desconforto leve nos procedimentos de coleta de sangue

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa a ser submetido ao Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo, nível doutorado, do aluno Nassib Bezerra Bueno, Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Alagoas, sob orientação da Profa. Ana Lydia Sawaya da Unifesp.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: FOLHA DE ROSTO, PROJETO DE PESQUISA, TCLE) APRESENTADA CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP de ALAGOAS - Comitê de Ética em Pesquisa e Ensino do Centro Universitário Cesmac (COEPE) do Estado de Alagoas (local onde será realizada a pesquisa) e autorização do responsável do CENTRO DE RECUPERAÇÃO E EDUCAÇÃO NUTRICIONAL - UNIDADE ALAGOAS.

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo aprovado: sem inadequações éticas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1082 E-mail: cepunifesp@unifesp.br