

RESUMO

Durante anos a obesidade foi vista como um fator protetor para fraturas e osteoporose. Diversos estudos, no entanto, contestam esta tese, descrevendo que a obesidade na verdade afeta negativamente o sistema esquelético, em especial a homeostase óssea, diminuindo a rigidez do tecido ósseo e aumentando o risco de fraturas. A obesidade e o diabetes estão frequentemente associados no mesmo paciente, e a compreensão da alteração do tecido ósseo nestas duas condições clínicas é fundamental para o melhor cuidado destes pacientes, principalmente devido ao risco aumentado de fraturas, que estão associadas a maior número de complicações no seu tratamento. O presente estudo, em revisão narrativa, descreve a relação entre obesidade e homeostase óssea, a fragilidade óssea nos pacientes obesos, diabéticos ou não, e a relação entre obesidade e fraturas.

Palavras-chave: obesidade, osteoporose, fraturas ósseas, diabetes mellitus

ABSTRACT

Obesity has been seen as a protective factor for fractures and osteoporosis for ages. However, several studies challenged this thesis and reported obesity really affects skeletal system negatively, especially bone homeostasis, decreasing bone tissue stiffness and rising the risk of fractures. Data demonstrate that obesity and diabetes are frequently associated in the same patient, and that understanding the alteration of bone tissue in these two clinical conditions is fundamental for the better care of these patients, mainly due to the increased risk of fractures, which are associated with greater number of complications in their treatment. This narrative review aims to describe the relationship between obesity and bone homeostasis, bone fragility in obese patients with or without diabetes, and the relationship between obesity and fractures.

Keywords: obesity, osteoporosis, fractures, bones, diabetes mellitus

 Tais Peron Souza Gomes¹,
Flavia Lopes de Macedo Veloso^{2,4},
Jurandir Antunes Filho³,
Fabio Cruz Mourão⁴,
Nascif Habib Tanus Nascif⁵,
Elmano De Araújo Loures⁴,
Pedro José Labronici⁵,
Adriano Fernando Mendes
Júnior^{4,6}

¹Hospital de Ensino Alcides
Carneiro - Petrópolis / RJ

²Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Juiz de
Fora (UFJF) - Juiz de Fora / MG

³Hospital Monte Sinai - Juiz de
Fora / MG

⁴Hospital Universitário da
Universidade Federal de Juiz de
Fora (HU-UFJF) - Juiz de Fora / MG

⁵Faculdade de Medicina da
Universidade Federal Fluminense
(UFF) - Niterói / RJ

⁶Bolsista Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior - Brasil (CAPES)
(Nível Mestrado)

✉ **Tais Gomes**
Rua Sampaio, 468
Granbery
CEP: 36010-360
Juiz de Fora - MG
✉ taispsg@hotmail.com

Submetido: 09/01/2019
Aceito: 19/03/2019

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição clínica definida como um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², sendo um acúmulo excessivo de gordura corporal em um grau que potencialmente afeta adversamente a saúde (WHO, 2000). A mesma está positivamente associada a distúrbios crônicos, como hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana e certos tipos de câncer, além de inflamação crônica de baixo grau, a qual possui diversas repercussões ao organismo (CAO, 2011). A obesidade é também fator de risco para diabetes tipo 2 (DM2), sendo um importante e crescente problema de saúde pública (ZIMMET et al., 2016).

Em 1991, a osteoporose foi definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e conseqüente aumento do risco de fratura (ANONYMOUS, 1991). O envelhecimento da população está associado à maior prevalência de osteoporose e fraturas por fragilidade, colocando em risco esta parcela da população (WALSH et al., 2017). Acreditava-se que as fraturas por fragilidade óssea estavam associadas aos pacientes idosos ou aos pacientes portadores de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, como nefropatias (MCNERNY et al., 2017) ou osteogênese imperfeita (FORLINO et al., 2016).

Durante anos a obesidade foi vista como um fator protetor para fraturas e osteoporose (CAO, 2011; MIRZABABAEI et al., 2017; WALSH et al., 2017). Este dado foi concebido a partir da correlação positiva entre a densidade mineral óssea (DMO) e o IMC, com a menor incidência de fraturas de quadril em indivíduos obesos (MIRZABABAEI et al., 2017; PREMAOR et al., 2014; WALSH et al., 2017). Estudos contestam a relação protetora da obesidade sobre o metabolismo ósseo: Sukumar (2011) descreve que a obesidade afeta negativamente a qualidade óssea, o que poderia explicar um maior risco de fratura na população obesa (SUKUMAR et al., 2011). Walsh (2017) afirmou, em avaliação de pacientes obesos com avaliação por imagem de DMO aumentada em todas as regiões, que a resistência óssea não está suficientemente elevada para todos locais (WALSH et al., 2017). Sobre o risco de fraturas, Compston (2011) descreveu que a obesidade não seria um fator de proteção contra fraturas de baixa energia (COMPSTON et al., 2011). Estudos afirmam que o elevado percentual de gordura corporal foi apontado como um fator de risco para fraturas vertebrais e baixa DMO (CHEN et al., 2018; CHUNG et al., 2016; MARTY et al., 2017). Algumas fraturas, como tornozelo e úmero, são mais comuns em pessoas com sobrepeso, e a prevalência de diversas fraturas de baixa energia é semelhante em mulheres obesas e não-obesas (MIRZABABAEI et al., 2017; WALSH et al., 2017).

Outro fator a ser considerado é a obesidade sarcopênica, uma condição na qual coexistem a sarcopenia e o aumento da gordura corporal (CUMMINGS et al., 1994). A sarcopenia é definida como uma diminuição do volume do músculo esquelético e da força muscular, causada

pela diminuição da síntese ou aumento da degradação da proteína muscular (CHUNG et al., 2016). Outras causas da doença seriam nutrição inadequada, período reduzido de sono e atividade física reduzida, sendo que a sarcopenia está associada ao envelhecimento, doenças crônicas, menor DMO e aumento da ocorrência de fraturas (MARTY et al., 2017). Alguns autores afirmam que pacientes com obesidade sarcopênica estão mais propensos a maior risco de quedas e fraturas (HIMES et al., 2012; URANO et al., 2015). Pacientes com 80 anos ou mais, com diagnóstico de sarcopenia, possuem risco três vezes maior de queda em 2 anos quando comparados a pacientes não sarcopênicos, enquanto que em mulheres com osteoporose, a sarcopenia foi um preditor independente de uma fratura vertebral osteoporótica (MARTY et al., 2017). Sjöblom (2013) observou que, em mulheres pós-menopausa, a sarcopenia foi significativamente associada à osteoporose, fraturas e quedas, e seu impacto não é apenas na perda de massa muscular, mas também perda de força e desempenho muscular (SJÖBLOM et al., 2013).

Evidências indicam que a osteoporose associa-se não só à obesidade, como também à hiperglicemia e à dislipidemia (MUKA et al., 2015) e apontam para uma relação complexa entre adiposidade e osteoporose que vai além da relação unidirecional entre o peso corporal e a massa óssea (HSU et al., 2006). A obesidade afetaria adversamente a homeostase óssea por meio de uma série de mecanismos, como a alteração dos hormônios reguladores do metabolismo ósseo, o aumento do estresse oxidativo e inflamação (SHAPSES et al., 2017). Sabemos ainda que obesidade e o DM2 estão frequentemente associados no mesmo paciente, e que as fraturas nos pacientes com DM2 estão associadas a maior morbidade (WALSH et al., 2017).

A compreensão sobre o risco de fratura nos pacientes obesos é importante para o planejamento dos cuidados de saúde. As interações locais, a regulação endócrina do metabolismo ósseo pelo tecido adiposo, e o risco de fratura nos obesos serão abordadas nesta revisão. O objetivo deste estudo é descrever, em modelo de revisão narrativa, a relação entre obesidade e homeostase óssea, predisposição à fragilidade óssea, a relação entre fragilidade óssea e o estado de hiperglicemia, presente em grande parcela de obesos, diabéticos ou não, e a alteração da mineralização óssea.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um artigo de revisão narrativa, com pesquisa na base de dados PUBMED utilizando os termos obesidade (OBESITY) ou (OR) diabetes (DIABETES) e (AND) fraturas (FRACTURES) ou (OR) osteoporose (OSTEOPOROSIS) ou (OR) osteopenia (OSTEOPENIA), realizada de outubro a dezembro de 2018, no período de publicações de 1990 a 2018. Os resumos relacionados ao tema foram avaliados por dois médicos (um cirurgião ortopedista e uma

residente de clínica médica), discutidos aos pares sobre seu conteúdo e após consenso, alocados conforme a pertinência para descrição no texto. Os estudos selecionados foram analisados por outros dois médicos (um cirurgião ortopedista com experiência em trauma ortopédico e uma endocrinologista) para concordância com as escolhas ou sugestões de outros estudos. Dados de interesse sobre etiologia da fragilidade óssea em pacientes obesos, fraturas em pacientes obesos, diabéticos e crianças obesas, foram analisados visando a melhor evidência acerca do tema. O manuscrito foi preparado conforme as orientações do Guideline for review papers (WEED, 1997).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados foram didaticamente divididos em cinco grupos: teorias para associação entre obesidade e fragilidade óssea, evidência clínica sobre a relação entre obesidade e fragilidade óssea, entendimento das fraturas nos pacientes obesos, fragilidade óssea nos diabéticos e fragilidade óssea nas crianças obesas.

Associação entre obesidade e fragilidade óssea

A obesidade foi por muito tempo considerada benéfica para os ossos e fator protetor contra fraturas (CAO, 2011). Um dos mecanismos responsáveis por explicar esta associação positiva entre o peso corporal e a redução do risco de fraturas é a força mecânica exercida pela massa do indivíduo, que atuaria sobre os ossos reduzindo a apoptose, aumentando a proliferação e diferenciação de osteoblastos e osteócitos (ELEFTERIOU et al., 2004).

Estudos experimentais sugerem, entretanto, que a obesidade é prejudicial à homeostase óssea. A teoria embriológica afirma que como os adipócitos e osteoblastos se originam das mesmas células mesenquimais, a adipogênese pode ser uma via que justificaria o impacto da obesidade na redução da formação óssea (ROSEN et al., 2006). A obesidade pode aumentar a diferenciação de adipócitos enquanto diminui a diferenciação osteoblástica e a formação óssea (CAO, 2011).

Outra teoria que avalia o impacto da obesidade sobre o tecido ósseo é a inflamatória. O excesso de gordura corporal está associado à inflamação crônica de baixo grau (CAO, 2011), e pode afetar diversos tecidos. Alguns depósitos de gordura podem ter efeitos negativos sobre o osso, pois citocinas de gordura visceral são pró-reabsortivas (WALSH et al., 2017). Shoelson et al. (2007) descrevem que em obesos há um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, estas relacionadas ao desenvolvimento e progressão de doenças relacionadas à obesidade (SHOELSON et al., 2007). Também foi estabelecido que as citocinas

pró-inflamatórias em alta concentração seriam mediadores primários da osteopenia ou da osteoporose (SHOELSON et al., 2007). Indivíduos obesos expressam níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no tecido adiposo (HOTAMISLIGIL et al., 1995), bem como outros fatores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) (PRADHAN et al., 2001). A inflamação crônica e o aumento das citocinas pró-inflamatórias contribuem para o aumento da atividade dos osteoclastos e para a reabsorção óssea (CAO 2011), demonstrado em pacientes com periodontite (VAN DYKE et al., 2003) e artrite reumatoide (ROMAS et al., 2002).

O processo de reabsorção óssea é mediado pelos osteoclastos, que são células de reabsorção óssea derivadas de progenitores de linhagem macrofágica ou mieloide, e sofre influência de fatores como o receptor para fator nuclear- κ B ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) (ROMAS et al., 2002). O RANKL, também conhecido como citocina ativadora de osteoclastos, se liga ao receptor RANK, enquanto que a OPG inibe esta interação entre RANKL/RANK e, conseqüentemente, inibe a ativação de osteoclastos (ROMAS et al., 2002). A ação do RANKL sofre influência do TNF- α e os processos que aumentam a produção deste, como o aumento do tecido adiposo (HOTAMISLIGIL et al., 1995), interferem diretamente na ação reabsortiva dos osteoclastos (ROMAS et al., 2002).

A homeostase óssea é normalmente regulada pela ação de diversos hormônios, sendo que e na obesidade ocorrem algumas alterações. O sobrepeso está associado a maior quantidade de estrogênio circulante, que resulta da maior aromatização da androstenediona por aromatase, altamente expressa no tecido adiposo branco (ROSEN et al., 2009). Mulheres pós-menopáusicas obesas possuem níveis séricos de estrogênio mais elevados do que mulheres pós-menopausadas magras (REID, 2010). Esses achados explicariam a maior massa óssea encontrada em associação com maior IMC (PREMAOR et al., 2014). No entanto, quando se controla estatisticamente o peso corporal, a associação positiva entre massa de gordura corporal e massa óssea não é mais significativa (HSU et al., 2006), confirmando o conceito de que o excesso de gordura corporal não teria um efeito benéfico na DMO, e que o aumento de IMC sem aumento de massa muscular não é fator protetor contra a fragilidade óssea (CHUNG et al., 2016).

O metabolismo ósseo é afetado pela ação de citocinas derivadas de adipócitos, como leptina e adiponectina, influenciando o número e a atividade das células ósseas (WALSH et al., 2017). A obesidade está associada ao aumento significativo da leptina sérica (VAN DIELEN et al., 2001) e diminuição da adiponectina (ARITA et al., 1999). Dados sobre ação da leptina no

tecido ósseo são conflitantes: Ford (1999) afirma que há ação sobre o sistema nervoso central, suprimindo a formação e aumentando a reabsorção óssea (FORD, 1999), mas outros sugerem uma ação positiva da leptina na proliferação e diferenciação de osteoblastos, enquanto inibem a gênese de osteoclastos (AEBERLI et al., 2006). A adiponectina estimula formação óssea com ativação de osteoblastos e supressão de osteoclastos (OSHIMA et al., 2005). Estudos clínicos sobre a leptina são igualmente controversos: alguns indicam que o efeito dominante in vivo é provavelmente a ação periférica para aumentar DMO (REID, 2010) e os mecanismos dessa associação podem incluir maior atividade da aromatase (WALSH et al., 2017). Outros sugerem que não há relação direta entre leptina, massa óssea, marcadores de renovação óssea e risco de fratura em humanos (BARBOUR et al., 2011).

Os mecanismos inflamatórios e hormonal também se correlacionam: o aumento das citocinas pró-inflamatórias circulantes e teciduais na obesidade pode promover atividade osteoclástica e reabsorção óssea, além de alterar a secreção de leptina e adiponectina pelos adipócitos (CAO, 2011), influenciando a homeostase óssea.

Evidência clínica entre obesidade e fragilidade óssea

Acreditava-se que a obesidade era protetora para osteoporose pois estaria associada a maior DMO devido aumento da carga mecânica e do esforço: adultos obesos aumentariam a massa gorda e massa magra, aumentando a carga e a tensão induzidas pelos músculos, com efeitos positivos na modelagem óssea, densidade e geometria (WALSH et al., 2017).

Uma relação entre DMO e massa gorda foi descrito por Taes et al. (2009) em estudo com indivíduos do sexo masculino, no qual o autor identificou que a gordura corporal total estava inversamente associada à massa óssea e ao tamanho dos ossos, enquanto que a massa magra total esteve positivamente associada a massa óssea (TAES et al., 2009). Compston et al. (2011), avaliando a prevalência e incidência das fraturas por fragilidade entre mulheres pós-menopausa obesas comparadas às de peso normal, reavaliaram o conceito de que a obesidade protege contra osteoporose e fraturas, pois encontraram que não houve diferença nas taxas entre os grupos (COMPSTON et al., 2011). Outros estudos mostraram que o excesso de massa gorda pode não proteger os humanos da osteoporose e, de fato, massa gorda aumentada está associado à baixa DMO (GOULDING et al., 2000; HSU et al., 2006).

Obesidade correlaciona-se com massa óssea de forma distinta conforme o sexo e etnia dos indivíduos. Segundo Chen et al. (2018), o aumento do percentual de gordura corporal reduz significativamente a DMO, com

diferença entre sexos, sendo o masculino com índices mais elevados em comparação aos femininos (CHEN et al., 2018). Em estudo com jovens do sexo feminino, Cohen (2013) descreveu uma alteração na qualidade do tecido e declínio na formação óssea naquelas com maior adiposidade central (COHEN et al., 2013). Estudos mostram que homens obesos apresentam alto risco de fratura (NIELSON et al., 2012) e que a DMO mais baixa nos obesos em comparação à mesma DMO em indivíduos magros de mesma idade pode explicar maiores taxas de fratura em braço e tornozelo nos obesos (SHAPSES et al., 2017). A avaliação entre mulheres obesas de diferentes etnias evidenciou que o IMC mais alto associou-se a DMO aumentada em mulheres brancas, enquanto as afro-americanas apresentaram DMO reduzida (CASTRO et al., 2005).

A idade é outro fator de influência na fragilidade óssea dos indivíduos obesos. No envelhecimento ocorre aumento no percentual de gordura, diminuição de massa muscular, em conjunto ao aumento da resistência à insulina, inflamação e dislipidemia promovida por depósitos de gordura visceral, que podem ter consequências negativas sobre saúde óssea como redução da DMO (WANG et al., 2013). Moerman et al. (2004) afirma que a osteoblastogênese da medula óssea está diminuída com o envelhecimento e geralmente acompanhada de aumento da adipogênese da medula (MOERMAN et al., 2004), o que pode contribuir para a fragilidade óssea de pessoas idosas (CAO, 2011).

Existe uma relação importante entre os tecidos muscular e ósseo: segundo Marty (2017), a formação óssea saudável é promovida através da tensão muscular adequada no repouso, na junção musculotendinosa, e a massa muscular tem sido correlacionada positivamente com tamanho e força do osso (MARTY et al., 2017). A diminuição da qualidade muscular se correlaciona com a diminuição da qualidade óssea. A sarcopenia tem sido associada ao aumento do número de fraturas por fragilidade e menor densidade óssea (MARTY et al., 2017). Muitos pacientes obesos desenvolvem obesidade sarcopênica, que leva à redução da função muscular decorrente da redução da massa muscular em conjunto com o aumento de gordura corporal (CUMMINGS et al., 1994). Em idosos a obesidade sarcopênica associa-se ao aumento do índice de osteoporose (CHUNG et al., 2016). A obesidade sarcopênica, independente da idade, pode explicar o excesso de quedas e suas lesões subsequentes, em pessoas obesas (HIMES et al., 2012).

Fraturas nos pacientes obesos

Se existe relação entre obesidade e redução de DMO, com diminuição da resistência do tecido ósseo à sobrecarga, uma maior predisposição à fraturas nos obesos é plausível, mas as evidências disponíveis

também são controversas. Alguns estudos indicam menor risco de fraturas em fêmur proximal e vertebrais em adultos obesos (PREMAOR et al., 2013), no entanto no úmero proximal, fêmur total e tornozelo, o risco fraturas é maior (WALSH et al., 2017). De acordo com Premaor et al. (2014), mulheres obesas têm mais fraturas no tornozelo, perna, úmero e coluna vertebral, enquanto homens têm mais múltiplas fraturas de arcos costais associadas à obesidade.

A análise das fraturas no quadril em obesos também é controversa. Nielson et al. (2011) descreveu, em análise de casos entre homens e mulheres, um aumento da incidência de fraturas de quadril nos homens obesos após ajuste estatístico para DMO (NIELSON et al., 2011). PREMAOR et al. (2013) na análise de 139.419 homens com 65 anos ou mais, relata que as fraturas de quadril nos obesos foram significativamente menos comuns do que em não obesos (PREMAOR et al., 2013). O risco de um paciente obeso sofrer uma fratura foi um dos dados complementares analisados por Johansson et al. (2014), em uma metanálise da relação de DMO e peso. O autor encontrou um risco progressivo para fraturas de 1% para cada 1 kg / m² acima do IMC de 25 kg / m² (JOHANSSON et al., 2014).

Observa-se em pacientes com fraturas de membros inferiores que a imobilização ou inatividade física diminuem a carga sobre o esqueleto, levam à osteoporose transitória (ASADIPOOYA et al., 2017), e podem associar-se à aumento da adipogênese e redução da osteoblastogênese (AHDJOUNDJ et al., 2002). A obesidade tem impacto na recuperação após fraturas nos membros inferiores. Ao analisar conjuntamente as fraturas por traumatismo de baixa e alta energia, há maior número de complicações pós-operatórias, maior tempo de internação hospitalar e maior tempo de recuperação após a fratura nos obesos (PREMAOR et al., 2014).

Obesos diabéticos e fragilidade óssea

O diabetes é uma doença metabólica de caráter crônico, e de crescente prevalência em todo mundo ao longo das últimas duas décadas (ZIMMET et al., 2016). O estudo da relação entre obesidade, diabetes e fraturas é necessário, pois a compreensão de como esse transtorno metabólico se relaciona às fraturas torna possível identificar pacientes em risco e otimizar seu tratamento.

A hiperglicemia afeta o esqueleto nos níveis celular e extracelular. Este estado compromete a matriz óssea através do acúmulo de produtos finais de glicação avançada, que levam à menor resistência óssea (HERNANDEZ et al., 2005). De acordo com Yamamoto (2015), o excesso de glicosilação do colágeno ósseo afeta arquitetura óssea, diminui a qualidade do tecido e consequentemente sua resistência (YAMAMOTO,

2015). Demonstrou-se que elevados níveis de glicemia aumentam a diferenciação de osteoclastos, resultando em um ambiente de maior reabsorção óssea (LARSEN et al., 2002).

Segundo Russo et al. (2016), o risco de fraturas é quase duas vezes maior em pacientes com DM2, comparado aos não diabéticos, tanto homens quanto mulheres (RUSSO et al., 2016). Segundo alguns autores o DM2 está associado a maior DMO e menor remodelamento ósseo, com aumento no risco geral de fraturas, incluindo fraturas do quadril (WALSH et al., 2017). Acredita-se que o aumento do risco de fraturas nos pacientes com DM2 deve-se ao aumento da frequência de quedas e à resistência óssea diminuída. O aumento da frequência de quedas seria resultado de complicações como a retinopatia e a polineuropatia (MOREIRA et al., 2015). Em análise comparando o risco de fraturas em pacientes com DM2, Bonds et al. (2006) observaram risco elevado em relação aos não diabéticos, mesmo com ajuste estatístico para história de quedas, sugerindo que o risco de quedas não seria o fator principal no aumento do risco de fraturas em pacientes diabéticos (BONDS et al., 2006). Janghorbani et al. (2007) e Vestergaard et al. (2007) identificaram que o risco de fraturas de quadril em pacientes com DM2 é duas vezes maior do que não diabéticos, apesar da DMO ser maior nos diabéticos que no grupo controle (JANGHORBANI et al., 2007; VESTERGAARD et al., 2007).

Para Yamamoto (2015), o risco de fraturas é maior que o esperado com base na DMO tanto no DM1 quanto DM2, e ou seja, o risco de fraturas está aumentado nos diabéticos independente do tipo de doença (DM1 ou DM2), sugerindo que diabetes é uma doença que influencia no desenvolvimento de fragilidade óssea. No entanto, apesar de se observar este risco aumentado, a estimativa precisa da fragilidade utilizando dados de DMO em pacientes diabéticos é difícil (YAMAMOTO, 2015) e a hipótese seria de que a qualidade óssea ruim seria a provável causa da fragilidade óssea relacionada à doença.

Segundo Russo et al. (2016), o valor da DMO isolada não reflete a mudança da arquitetura óssea associada ao diabetes e que estudos utilizando outros marcadores da qualidade óssea em DM2 são necessários para avaliar se o alto risco de fraturas deve-se exclusivamente ao risco de quedas no seguimento de longo prazo da doença ou se há condições específicas do metabolismo ósseo nestes pacientes (RUSSO et al., 2016). Uma avaliação independente do valor de DMO, segundo Jiang et al. (2018), é o escore de osso trabecular (trabecular bone score - TBS), que analisa as imagens da densitometria óssea da coluna, suas variações na escala de cinza e infere sobre a microarquitetura óssea, estimando o risco de fraturas que pode não ter sido identificado apenas pelo valor de DMO. Estudos apontam que o risco

de fraturas no diabetes mellitus está significativamente associado ao valor do TBS, estando esse parâmetro negativamente relacionado aos níveis de HbA1c, glicemia de jejum e insulina em jejum.

De acordo com Safarova et al. (2018), DM2, obesidade e hiperinsulinemia podem não ser protetores ao tecido ósseo. A análise, em pacientes com DM2, de marcadores de metabolismo ósseo, insulinemia e exames de imagem como DMO demonstrou alguma correlação entre estes fatores, e que a presença da DM2 na anamnese é um marcador de alterações no remodelamento ósseo, contribuindo para o desenvolvimento de fragilidade óssea.

Moreira et al. sugerem que o controle glicêmico adequado é importante e pode ajudar a reduzir o risco de fragilidade óssea, uma vez que pode diminuir as alterações na matriz óssea. Além disso, o controle glicêmico teria um impacto sobre o desenvolvimento de neuropatia e retinopatia, diminuindo o risco de quedas e, conseqüentemente, de fraturas nos diabéticos obesos (MOREIRA et al., 2015).

Crianças obesas e fragilidade óssea

O aumento na prevalência da obesidade infantil (LOBSTEIN et al., 2015) aliado ao aumento na incidência de fraturas do antebraço na infância (DIMITRI, 2018), suscitou associações entre os mecanismos que regulam a massa óssea e os tecidos adiposo e ósseo durante o desenvolvimento músculo esquelético (DIMITRI, 2018). Estudos transversais evidenciam que o excesso de tecido adiposo pode ter um efeito negativo sobre o osso durante a infância e adolescência (DIMITRI et al., 2012; GOULDING et al., 2010) e que o risco de fraturas secundárias a traumas de baixo impacto é maior em crianças obesas (GOULDING et al., 2000), sugerindo que estas correm maior risco de desenvolver fragilidade óssea (GOULDING et al., 2005). As causas para o aumento do risco de fraturas em crianças obesas seriam combinação de dieta pobre em cálcio e vitamina D (WOSJE et al., 2010), estilo de vida sedentário (DIMITRI et al., 2012), e maior propensão a quedas por anormalidades de marcha (HUE et al., 2007).

O excesso de tecido adiposo ocasiona alterações metabólicas negativas ao esqueleto em crescimento (DIMITRI et al., 2012). A elevada massa magra aumenta as chances de incremento na DMO da coluna vertebral e do quadril em crianças (DIMITRI et al., 2012). No entanto, o aumento de massa gorda limita a influência positiva da massa magra ou resulta em um desvio negativo da massa óssea em ambos os sexos (KIRMANI et al., 2009). O tecido adiposo parece ter um efeito positivo sobre o osso em crianças pré-púberes (GOULDING et al., 2002), mas durante a puberdade e imediatamente após a mesma, ele parece ser prejudicial ao osso em crianças obesas (NAGASAKI et

al., 2004). Deve-se atentar aos fatores que impactam negativamente sobre o acúmulo de massa óssea durante a infância e adolescência, pois podem aumentar o risco de fratura e osteoporose na vida adulta (DIMITRI et al., 2012).

CONCLUSÃO

As evidências sugerem que a obesidade associa-se negativamente à qualidade do tecido ósseo, independente dos valores de DMO. Estudos sobre a celularidade e os hormônios que regulam a homeostase óssea nos obesos demonstram que o excesso de tecido adiposo prejudica a massa óssea e sua capacidade de resistência a cargas, favorecendo fraturas. A obesidade é, portanto, fator de risco para maior ocorrência de fraturas e evidencia-se ainda que o seu impacto é negativo sobre a recuperação destes eventos. A ocorrência de diabetes mellitus nos obesos potencializa o risco de fraturas, independentemente do tipo de diabetes, em resposta à alteração da homeostase óssea decorrente do estado hiperglicêmico. Crianças obesas têm maior risco de sofrerem fraturas de baixa energia, e o impacto negativo da obesidade sobre a massa óssea de crianças e adolescentes pode aumentar o risco de fraturas na vida adulta.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- AEBERLI, I. et al. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 4, p. 748-755, oct. 2006.
- AHDJOURJ, S. et al. Transforming growth factor beta2 inhibits adipocyte differentiation induced by skeletal unloading in rat bone marrow stroma. **Journal of Bone and Miner Research**, v. 17, n. 4, p. 668-677, apr. 2002.
- ANONYMOUS. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 90, n. 1, p. 107-110, jan. 1991.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, US, v. 257, n. 1, p. 79-83, Apr. 1999.
- ASADIPOOYA, K.; GRAVES, L.; GREENE, L.W. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 6, p. 1805-1816, jun. 2017.
- BARBOUR, K.E. et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. **Journal of Bone and Miner Research**, v. 26, n. 7, p. 1568-1576, jul. 2011.

- BONDS, D.E. et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 91, n. 9, p. 3404-3410, sept. 2006.
- CASTRO, J.P. et al. Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study. **Nutrition & Metabolism.**, v. 2, n. 9, p. 1-7, apr. 2005.
- CAO, J.J. Effects of obesity on bone metabolism. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 6, p. 30-36, jun. 2011.
- CHEN, Y.Y. et al. Body fat has stronger associations with bone mass density than body mass index in metabolically healthy obesity. **PLoS One**, US, v. 13, n. 11, p. 1-11, Nov. 2018.
- CHUNG, J.H. et al. Association between Sarcopenic Obesity and Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Korean. **Annals of Nutrition and Metabolism**, Switzerland, v. 68, n. 2, p. 77-84, Dec. 2016.
- COHEN, A. et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 98, n. 6, p. 2562-2572, jun. 2013.
- COMPSTON, J.E. et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. **The American Journal of Medicine.**, v. 124, n. 11, p. 1043-1050, nov. 2011.
- CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C. Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Osteoporosis International**, v. 4, n.1, p. 67-70, feb. 1994.
- DIMITRI, P. et al. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: A paradox. **Bone**, v. 50, p. 457-66, may. 2012.
- DIMITRI, P. Fat and bone in children – where are we now? **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 62-69, jun. 2018.
- ELEFTERIOU, F. et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 9, p. 3258-3263, mar. 2004.
- FORD, E.S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 22, n. 12, p. 1971-1977, dec. 1999.
- FORLINO, A.; MARINI, J.C. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**, v. 387, n. 10028, p. 1657-1671, apr. 2016.
- GOULDING, A.; GRANT, A.M.; WILLIAMS, S.M. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 20, n. 12, p. 2090-2096, aug. 2005.
- GOULDING, A. et al. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 15, n. 10, p. 2011-2018, Dec. 2010.
- GOULDING, A. et al. A concern for obese children and adolescents? **Osteoporosis International**, England, v. 12, n. 10, p. 835-840, oct. 2002.
- GOULDING, A. et al. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 24, n. 5, p. 627-632, may. 2000.
- HERNANDEZ, C.J. et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. **Bone**, v. 37, n. 6, p. 825-832, sep. 2005.
- HOTAMISLIGIL, G.S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, may 1995.
- HIMES, C.L.; REYNOLDS, S.L. Effect of obesity on falls, injury, and disability. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 1, p. 124-129, jan. 2012.
- HSU, Y.H. et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. **The American Journal of Clinical Nutrition.**, v. 83, n. 1, p.146-154, jan. 2006.
- HUE, O. et al. Body weight is a strong predictor of postural stability. **Gait & Posture**, v. 26, n. 1, p. 32-38, jun. 2007.
- JANGHORBANI, M. et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. **American Journal of Epidemiology**, v. 166, n. 5, p. 495-505, Sep. 2007.
- JIANG, N. et al. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 8, p. 1721-1736, Apr. 2018.
- JOHANSSON, H. et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 29, n. 1, p. 223-233, jan. 2014.
- KIRMANI, S. et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 24, n. 6, p. 1033-1042, jun. 2009.
- LARSEN, K.I. et al. Glucose-dependent regulation of osteoclast H(+)-ATPase expression: potential role of p38 MAP-kinase. **The Journal of Cellular Biochemistry**, v. 87, n. 1, p. 75-84, aug. 2002.
- LOBSTEIN, T. et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. **Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2510-2520, feb. 2015.
- MARTY, E. et al. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. **Bone**, v. 105, p. 276-286, sep. 2017.

- MCNERNY, E.M.B; NICKOLAS, T.L. Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics. **Current Osteoporosis Reports**, v. 15, n. 3, p. 207-213, Jun. 2017.
- MIRZABABAEI, A. et al. Metabolically healthy/unhealthy components may modify bone mineral density in obese people. **Archives of Osteoporosis**, v. 12, n. 1, p. 94-102, oct. 2017.
- MOERMAN, E.J. et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. **Aging Cell**, v. 3, n. 6, p. 379-389, dec. 2004.
- MOREIRA, C.A.; BARRETO, F.C.; DEMPSTER, D.W. Novos conceitos em diabetes e metabolismo ósseo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Brasil, v. 37, n. 4, p. 490-5, mai. 2015.
- MUKA, T. et al. The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. **PLoS ONE**, US, v. 10, n. 6, p. 1-15, dec. 2015.
- NAGASAKI, K. et al. Obese Japanese children have low bone mineral density after puberty. **The Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 376-381, jan. 2004.
- NIELSON, C.M. et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). **The Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 3, p. 496-502, mar. 2011.
- NIELSON, C.M.; SRIKANTH, P.; ORWOLL, E.S. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. **The Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 1, p. 1-10, jan. 2012.
- OSHIMA, K. et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. **Biochem Biophys Res Commun**, US, v. 331, n. 2, p. 520-6, Jun. 2005.
- PRADHAN, A.D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Jama**, US, v. 286, n. 3, p. 327-34, Jul. 2001.
- PREMAOR, M.O. et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. **The Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 28, n. 8, p. 1771-7, Aug. 2013.
- PREMAOR, M.O.; COMIM, F.V.; COMPSTON, J.E. Obesity and fractures. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 470-7, Julho 2014.
- REID, I.R. Fat and bone. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 20-7, nov. 2010.
- ROMAS, E.; GILLESPIE, M.T.; MARTIN, T.J. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. **Bone**, US, v. 30, n. 2, p.340-6, Feb. 2002.
- ROSEN, C.J.; BOUXSEIN, M.L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? **Nature Clinical Practice Rheumatology**, US, v. 2, n. 1, p. 35-43, Jan. 2006.
- ROSEN, C.J.; KLIBANSKI, A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, US, v. 122, n. 5, p. 409-414, May 2009.
- RUSSO, G.T. et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. **International Journal of Endocrinology**, v. 2016, p. 1-11, dec. 2016.
- SAFAROVA, S.S. The impact of metabolic changes in type 2 diabetes on bone turnover. **Medychni Perspektyvy**, v. 23, n. 2, p. 143-147, 2018.
- SHAPSES, S.A.; POP, L.C.; WANG, Y. Obesity is a concern for bone health with aging. **Nutrition Research**, v. 39, p. 1-13, mar. 2017.
- SHOELSON, S.E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169-2180, may. 2007.
- SJÖBLOM, S. et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. **Maturitas**, v. 75, p. 175-180, mar. 2013.
- SUKUMAR, D. et al. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 2, p. 635-645, feb. 2011.
- TAES, Y.E. et al. Fat mass is negatively associated with cortical bone size in young healthy male siblings. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2325-2331, Jul. 2009.
- URANO, T.; INOUE, S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. **Endocrine Journal**, v. 62, n. 6, p. 475-484, mar. 2015.
- VAN DIELEN, F.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 25, n. 12, p. 1759-66, dec. 2001.
- VAN DYKE, T.E.; SERHAN, C.N. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 2, p. 82-90, Feb. 2003.
- VESTERGAARD, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 4, p. 427-44, apr. 2007.
- WALSH, J.S.; VILAÇA, T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. **Calcified Tissue international**, v. 100, p. 528-35, mar. 2017.

WANG, L. et al. Relation of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue to Bone Mineral Density in Chinese Women. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 2-5, may. 2013.

WEED D.L. Methodologic Guidelines for review papers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n.1, p. 6-7, jan. 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>. Acesso em 19 mar. 2019.

WOSJE, K.S. et al. Dietary patterns associated with fat and bone mass in young children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 2, p. 294-303, aug. 2010.

YAMAMOTO, M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. **Endocrine Journal**, v. 62, n. 4, p. 299-308, mar. 2015.

ZIMMET, P.Z.; ALBERTI, K.G.M.M. Epidemiology of Diabetes-Status of a Pandemic and Issues around Metabolic Surgery. **Diabetes Care**, v. 39, n. 6, p. 878-883, Jun. 2016. v.19, n.8, Aug, p.619-27. 2002.