

U. PORTO



**FACULDADE DE DESPORTO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE ATIVIDADE FÍSICA EM
INDICADORES ÓSSEOS E INFLAMATÓRIOS DE CRIANÇAS OBESAS.**

MAGALI MACIEL VALADÃO

2015

U. PORTO



**FACULDADE DE DESPORTO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Os efeitos de um programa de atividade física nos marcadores inflamatórios e na densidade mineral óssea de crianças obesas.

Dissertação apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, no âmbito do Curso do 2º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Atividade Física e Saúde, de acordo com o Decreto de Lei nº 74/2006 de 24 de Março.

Orientador: André Filipe Teixeira e Seabra - Professor Auxiliar constituinte do Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer (CIAFEL), Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, Portugal.

Magali Maciel Valadão
Porto, Setembro de 2015.

Ficha de catalogação

Valadão, M. M. (2015). *Os efeitos de um programa de atividade física nos marcadores inflamatórios e na densidade mineral óssea de crianças obesas*. Tese de Mestrado em Atividade Física e Saúde apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

PALAVRAS-CHAVE: CRIANÇAS, ATIVIDADE FÍSICA, OBESIDADE, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS.

***Dedico este trabalho aos meus Pais,
minha Família, Professores
e a todos os Amigos!***

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Sonia, pelo incentivo e por ter tornado possível. Ao meu pai Antonio e irmãos Débora e Leandro, por todo o apoio, carinho e incentivo, sempre ajudando e torcendo por mim. Ao Guga pela paciência, amizade, apoio, carinho, sempre ao meu lado me ajudando e incentivando.

Ao meu orientador Prof. Dr. André Seabra, por toda orientação e ajuda que só um verdadeiro mestre e amigo poderia fornecer.

A toda a minha família e amigos pelo apoio e incentivo.

A todos estes, o meu muito obrigada!

ÍNDICE GERAL

Dedicatória	vii
Agradecimento	ix
Índice de quadros e tabelas	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
Capítulo 1. – Introdução	01
Capítulo 2. – Revisão da literatura	07
2.1. – Efeito da atividade física nos marcadores inflamatórios	07
2.1.1 Proteína C-Reativa	07
2.1.2 Adiponectina	08
2.1.3 Leptina	09
2.1.4 Resistina	10
2.2. – Efeito da atividade física na densidade mineral óssea	11
Capítulo 3. – Artigo Científico	13
Capítulo 4. – Considerações Finais	25
Capítulo 5. – Referências Bibliográficas	27

ÍNDICE DE TABELAS

Capítulo 3.

Table 1. . Anthropometry and body composition at baseline and after the 6 month months in the physical activity (PA) group and control group (CG).

19

Capítulo 3.

Table 2. Oxidative and inflammatory markers at baseline and after 6 months in the physical activity (PA) group and control group (CG).

20

RESUMO

Introdução: A prevalência da obesidade infantil é um problema crescente em todo o mundo e tem sido associada ao início precoce de várias doenças crônicas. Vários estudos têm investigado os efeitos da atividade física na prevenção e tratamento da obesidade. O presente estudo procurou compreender os efeitos de um programa de atividade física de 6 meses em indicadores ósseos e inflamatórios de crianças com sobrepeso/obesidade.

Métodos: Um total de 60 meninos (de 8 a 12 anos) obesos concordaram em participar e foram atribuídas a um de dois grupos: atividade física (AF; n = 30), que consistiu em um programa de intervenção multidimensional 3 vezes por semana, 60-90 minutos por sessão, com intensidade >70-80% FC máx, e controle (GC; n = 30) que não teve qualquer intervenção e seguiu o currículo normal de educação física na escola. A densidade mineral óssea do corpo inteiro foi determinada pela absorciometria dupla de raios-X. Os marcadores inflamatórios analisados incluíram a adiponectina (Adip), leptina (Lept), resistina (Resit), proteína C-reativa (PCR). A PCR foi determinada por um teste imunoturbidimétrico (Roche). A concentração plasmática de Adip, Lept, Resist (e-Bioscience) foram avaliadas por imunoenaios ligados a enzimas (ELISA). A estatística descritiva (média e desvio padrão) foi calculada para os dois grupos no início do estudo e após 6 meses. Nenhuma das variáveis antropométricas, e de composição corporal mostraram desvios significativos da distribuição normal (teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov). As diferenças entre os grupos no início do estudo foram testadas usando o teste t não pareado. Os efeitos do programa de intervenção de atividade física em relação ao grupo controle foram avaliados em ANOVA com dois fatores para medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 21.0. **Resultados:** A intervenção resultou num aumento significativo ($p < 0,05$) da massa óssea ($\% \Delta = 8.2$). Observou-se também uma melhora nos níveis dos marcadores inflamatórios. Houve uma diminuição não significativa nos níveis de PCR e Resit e uma diminuição significativa nos níveis Lept ($\% \Delta = -29.7$) e aumento nos níveis de Adip ($\% \Delta = 25.7$). **Conclusão:** Um programa de atividade física multidimensional com a duração de 6 meses influenciou positivamente a DMO e marcadores inflamatórios em crianças com obesidade. Estes resultados

parecem sugerir a importância que a atividade física poderá ter na prevenção e no tratamento da obesidade e das suas comorbilidades.

Palavras-chave: Crianças, atividade física, obesidade, densidade mineral óssea, marcadores inflamatórios.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of childhood obesity is a growing problem worldwide and has been linked to early onset of many chronic diseases. Several studies have investigated the effects of physical activity in the prevention and treatment of obesity. This study sought to understand the effects of a physical activity program for 6 months in bone and inflammatory indicators of overweight/obesity. **Methods:** A total of 60 boys (8 to 12 years) from an outpatient obesity clinic agreed to participate and were assigned to one of two groups: physical activity (PA; n=30), that consisted on a multidimensional intervention program 3 times a week, 60-90 minutes per session, with intensity >70-80% of HR max and control (CG; n=30) that didn't have any intervention and followed the compulsory physical education curriculum at school. Bone mass was measured using dual energy X-ray absorptiometry. All blood samples were analyzed for adiponectin (Adip), leptin (Lept), resistin (Resit), C-reactive protein (CRP). CRP was determined by a immunoturbidimetry test (Roche). Plasma concentration of Adip, Lept, Resist (e-Bioscience) were evaluated by commercial enzyme-linked immunoassays (ELISA). Descriptive statistics (means and standard deviations) were calculated for the two groups at baseline and after 6 months. None of the anthropometric data and body composition showed significant deviations from normal distributions (Kolmogorov-Smirnov normality test). Differences between groups at baseline were tested using unpaired sample t-test. The effect of the physical activity intervention program relative to the CG were evaluated with a two-factorial repeated measures ANOVA. Significance level was set at 0.05. Statistical analyses were conducted using SPSS version 21.0. **Results:** The intervention resulted in significant ($p<0,05$) increase in bone mass ($\% \Delta=8.2$). There was also an improvement in levels of inflammatory markers. There was no significant decrease in CRP levels and Resit and a significant decrease in Lept ($\% \Delta=-29.7$) levels and increased levels of Adip ($\% \Delta=25.7$). **Conclusion:** This study showed that a 6-month intervention by a physical activity program can be effective causing beneficial effects on bone mineral density and inflammatory markers in children with overweight/obesity.

Keywords: Children, physical activity, obesity, bone mineral density, inflammatory markers.

A prevalência da obesidade infantil é um problema crescente em todo o mundo (Hedley et al., 2004; Jackson-Leach & Lobstein, 2006; Nassis et al., 2005; Wang & Lobstein, 2006). Complicações associadas à obesidade têm aumentado significativamente em crianças e adolescentes nas últimas décadas. (Van Der Heijden et al., 2010).

A obesidade infantil tem sido associada ao início precoce de várias doenças crônicas, como por exemplo, a diabetes mellitus tipo 2, a doença cardiovascular (DCV) (Balagopal et al., 2011; Juonala et al., 2011), a hipertensão, a resistência à insulina (Kahn & Flier, 2000), alguns tipos de câncer (Vanhelst et al., 2013), a dislipidemia e a síndrome metabólica (Cambuli et al., 2008). Outras consequências da obesidade incluem apneia do sono, complicações ortopédicas, asma e má qualidade de vida (Vanhelst et al., 2013). Apesar de episódios fatais ocorrerem geralmente em idades mais avançadas, as manifestações patológicas precoces de algumas doenças cardiovasculares aparecem na infância (Nassis et al., 2005).

Projeções de vinte e cinco anos sugerem que a obesidade na adolescência vai determinar um aumento significativo nas taxas de doença da artéria coronária entre os futuros adultos jovens. Tem sido mostrado que em crianças obesas, o processo de aterosclerose tem início precoce (Cambuli et al., 2008).

A probabilidade de desenvolver hipertensão, fator de risco estabelecido para DCV, é maior em obesos relativamente à crianças/adolescentes com peso normal e acompanha desde a infância até a idade adulta. Em comparação com os seus homólogos de peso normal, os adolescentes obesos são caracterizados por disfunção autonômica cardíaca, como indicado pela redução da variabilidade da frequência cardíaca, levando a piores resultados na saúde cardiovascular e diminuição da função parassimpática. (Farah et al., 2013).

De acordo com Balagopal et al. (2005), a DCV tem um componente micro inflamatório. A este respeito, várias moléculas pró-inflamatórias circulantes foram associados a eventos cardiovasculares. As concentrações de proteína C-reativa (PCR) acima dos níveis normais é um preditivo de futuros

eventos cardiovasculares assintomáticos em pessoas aparentemente saudáveis.

Reconhece-se que a expansão do tecido adiposo associado com a obesidade resulta em mais vasos sanguíneos, mais fibroblastos do tecido conjuntivo e mais macrófagos. Além de adipócitos, outras células situadas no tecido adiposo, tais como as células endoteliais, fibroblastos e células do sistema imunológico, podem secretar citocinas inflamatórias e quimiocinas, sendo os adipócitos e as células do sistema imunológico, localizadas dentro do tecido adiposo expandido, as principais fontes de citocinas inflamatórias. Em particular, o tecido adiposo visceral é conhecido para libertar uma quantidade maior de interleucinas e citocinas inflamatórias do que o tecido adiposo abdominal subcutâneo (Garanty-Bogacka et al., 2011). Roth et al. (2011) encontraram fortes correlações entre o grau de obesidade e marcadores inflamatórios como a adiponectina e a resistina.

A presença de certos marcadores inflamatórios no sangue pode ser o elo entre a adiposidade e a sensibilidade à insulina, sendo associadas com níveis sanguíneos elevados de PCR, e baixos níveis de adiponectina (Nassis et al., 2005). A leptina e adiponectina afetam a sensibilidade à insulina através da modulação de sua sinalização (Kershaw & Flier, 2004; Kadowaki et al., 2006). A adiponectina modula a ação da insulina melhorando a sensibilidade à insulina periférica e resulta em níveis mais baixos de obesidade, diabetes de tipo 2 e síndrome metabólica. Os níveis de adiponectina são negativamente correlacionados com a gordura corporal e a sensibilidade à insulina e prevê, também, a diabetes tipo 2 em crianças obesas (Cambuli et al., 2008).

A atividade física (AF) é amplamente reconhecida por seu impacto positivo sobre a saúde e importante papel na prevenção e tratamento de doenças crônicas, incluindo a obesidade. (Vanhelst et al., 2013). Os exercícios de resistência, que incluem a utilização de peso corporal e de resistências externas, oferecem uma alternativa a outros modos de exercício que podem não ser muito bem tolerados por crianças com obesidade. Devido à sua maior massa corporal essas crianças são normalmente mais fortes do que seus pares de peso normal e, portanto, tendem a receber feedbacks positivos quando realizam este tipo de exercício, o que ajuda a melhorar a sua auto-estima (McGuigan et al., 2009).

A melhoria da aptidão física em adultos e crianças tem se mostrado inversamente proporcional à concentração de PCR e à redução global do risco cardiovascular (Balagopal et al., 2005). Um estudo realizado em adolescentes por Balagopal et al. (2003), também mostrou que anormalidades no metabolismo de proteínas relacionadas à obesidade ocorrem no início de sua evolução clínica e são modificáveis por intervenção só de estilo de vida.

Investigações recentes têm demonstrado que a intensidade, frequência e duração da AF podem ter um impacto positivo sobre a obesidade infantil (Vanhelst et al., 2013). Em contrapartida, a inatividade física está associada a efeitos deletérios sobre os elementos da massa corporal magra, incluindo a massa óssea e muscular (Nogueira et al., 2014). O tecido ósseo é um tecido dinâmico, constituído por células formadoras (osteoblastos), células maduras derivadas dos osteoblastos (osteócitos) e as células remodeladoras (osteoclastos). Há um equilíbrio entre os processos de formação e a reabsorção óssea, porém, ocorrem variações de acordo com a idade sendo a infância e adolescência uma fase que favorece a formação, posteriormente ocorre o equilíbrio dinâmico e em seguida há a propensão à reabsorção óssea (Camacho et al. 2010).

A densidade mineral óssea (DMO) é o resultado do processo dinâmico da formação e reabsorção óssea chamado de remodelação óssea. A reabsorção provoca uma deterioração do tecido ósseo, enquanto a formação óssea reconstrói e fortalece a parte lesada (Cadore et al., 2005; Creighton et al., 2001). São diversos os fatores que influenciam a DMO, nomeadamente o sexo, idade, raça, fatores hormonais, nutrição, doenças crônicas, estilo de vida, genética, peso corporal, sobrecarga mecânica imposta ao esqueleto (Costa et al., 2009; Silva et al., 2006). A principal finalidade de um conhecimento mais aprofundado sobre a DMO é a sua correlação atual ou futura com o risco de fraturas ósseas (Lazaretti-Castro, 2004).

A osteoporose é uma doença caracterizada por baixa massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo (Costa et al., 2009). Isso pode levar a aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, aumentar o risco de fraturas, particularmente nas vértebras e na porção proximal do fêmur (Camacho et al., 2010). Apesar de a osteoporose ser uma condição que ocorre normalmente em idades mais avançadas, a atividade física durante a infância

fornece um estímulo importante para o crescimento do sistema músculo-esquelético, podendo prevenir fracturas osteoporóticas mais tarde na vida (Nogueira et al., 2014).

Uma forma para a prevenção da osteoporose em idosos pode ser o esclarecimento dos fatores que contribuem para aumentar a quantidade do pico de massa óssea (PMO) alcançado nos jovens (Creighton et al., 2001) e diminuir a taxa de perda óssea pós-pubertária (Silva et al., 2006). Até 90% da massa óssea máxima alcançada no início da vida adulta, é adquirido até os 18 anos de idade, e o restante até os 25 anos, aproximadamente (Reuter et al., 2012), sendo considerada como a massa óssea ideal, que possui maior resistência e menor risco de fratura (Lazaretti-Castro, 2004). A Fundação Internacional de Osteoporose estima que um aumento no PMO em 10%, reduz o risco de fraturas osteoporóticas em até 50% na vida adulta (Reuter et al., 2012).

A massa óssea é um fator determinante do risco de fratura. Maximizando a massa mineral óssea durante a infância e adolescência pode-se contribuir para a redução do risco de fratura durante a adolescência e, possivelmente, em idosos. O PMO é a quantidade de osso presente no esqueleto no final do seu processo de maturação. Apesar de mais de 60% da variância de PMO ser determinada geneticamente, o restante é provavelmente influenciado por fatores passíveis de intervenção positiva, como a ingestão adequada de cálcio e proteínas, vitamina D, e AF regular. As atividades físicas que causam impacto nas articulações, como saltar, podem contribuir para o ganho de massa óssea em crianças. A otimização da aquisição do PMO através da dieta e exercício físico, podem representar um método primário valioso para a prevenção de fraturas (Rizzoli et al., 2010).

O aumento da adiposidade pode também estar ligado ao aumento do risco de fractura óssea (Cao, 2011). Em um estudo transversal de 60 mulheres entre 10 e 19 anos de idade, o percentual de gordura corporal foi associado a níveis abaixo dos valores considerados ideais de PMO (Weiler et al., 2000).

Este estudo teve por objetivo compreender e identificar os efeitos de um programa de atividade física de 6 meses (3 vezes por semana, de 60 – 90 minutos por sessão, com intensidade >70-80% da frequência cardíaca máxima)

em marcadores inflamatórios (PCR, adiponectina, resistina e leptina) e ósseos (DMO) de crianças obesas.

2.1. Efeito da atividade física nos marcadores inflamatórios

Pessoas que são mais ativas fisicamente ou com maior aptidão aeróbica tendem a ter um perfil de citocinas mais favorável (Ben Ounis et al., 2010). A dieta hipocalórica, juntamente com o treinamento físico, tem sido mostrada para melhorar a composição corporal através da redução de gordura corporal. Sendo assim, é hipotético que uma intervenção utilizando mudanças dietéticas e aumento da AF também pode melhorar os marcadores inflamatórios (Garanty-Bogacka et al., 2011).

2.1.1 Proteína C-Reativa

A principal molécula inflamatória é a PCR, que é sintetizada e segregada principalmente pelo fígado, e fortemente associada com a obesidade e doenças cardiovasculares (Blake & Ridker, 2002). A PCR pode desempenhar um papel na patogênese da aterosclerose, pois elevados níveis de PCR arterial têm sido associados com menor dilatação da artéria braquial mediada por fluxo e maior espessura da artéria carótida íntima média em crianças de 10 anos de idade (Järvisalo et al., 2002). De fato, cogita-se que o processo aterosclerótico começa na infância e progride lentamente na vida adulta. Crianças com excesso de peso têm maiores concentrações de PCR (Deckelbaum & Williams, 2001). Existe uma forte correlação entre os níveis de PCR e os níveis de obesidade, em especial a acumulação de gordura abdominal (Yudkin et al., 1999).

A redução da concentração de PCR em pessoas com níveis elevados, mas com o colesterol LDL normal resultou numa redução significativa de eventos coronários em adultos (Balagopal et al., 2005). Järvisalo et al. (2002) demonstraram que a PCR sérica elevada predispõe a alterações estruturais e funcionais precoces da aterosclerose em crianças saudáveis e que infecções crônicas podem elevar os níveis de PCR em crianças.

A atividade física tem que ser contínua para manter seu efeito sobre a PCR. Mesmo iniciando a prática da atividade física mais tarde na vida, os

níveis de PCR podem ser alterados (Wannamethee et al., 2002; Kasapis & Thompson, 2005).

Pitsavos et al. (2003) concluíram em seu estudo que a atividade física, mesmo a recreativa, está associada a baixos níveis de PCR e também outros marcadores inflamatórios. Albert et al. (2004) encontraram níveis de PCR significativamente menores entre os homens de meia-idade que auto relataram um alto nível de atividade física aeróbica extenuante em comparação com os homens que relataram raramente praticar atividade física aeróbica extenuante.

Estudos demonstraram que os níveis de PCR foram reduzidos significativamente após intervenção com exercício supervisionado em comparação com os indivíduos-controle (Tisi et al., 1997; Mattusch et al., 2000). Uma redução, embora não significativa, da PCR também foi observada entre os indivíduos com alto risco de doença isquêmica do coração, após seis meses de treinamento de exercício supervisionado (Smith et al., 1999).

2.1.2 Adiponectina

A adiponectina é um marcador inflamatório que está inversamente correlacionada com a resistência à insulina (Kadowaki et al., 2006), mediando sua ação através da melhora da sensibilidade à insulina periférica. Prevê a diabetes tipo 2 em crianças obesas (Cambuli et al., 2008). Ao contrário de outras adipocinas, é encontrada em baixos níveis plasmáticos em indivíduos obesos, principalmente aqueles com maior acúmulo de gordura abdominal, apesar de ser secretada exclusivamente pelo tecido adiposo (Okamoto et al., 2006).

O aumento nos níveis de adiponectina pode estar relacionado à prática de atividade física, que resulta na liberação de citocinas pelos músculos, estas ajudam a regular positivamente as citocinas anti-inflamatórias; através de uma dieta com carga glicêmica reduzida e aumento na ingestão de fibras (Izadpanah et al., 2012).

Christiansen et al. (2010) fizeram um estudo com indivíduos adultos obesos e observaram um aumento expressivo no valor da adiponectina nos indivíduos que perderam peso, sugerindo uma relação inversa entre peso corporal e os níveis de adiponectina. Esta relação também foi encontrada no estudo de Forsythe et al. (2008).

Cambuli et al. (2008) fizeram uma intervenção com crianças com sobrepeso/obesidade, durante 1 ano, com alteração da dieta e inclusão de atividades físicas. Após a intervenção foi observada um aumento de quase 3 vezes no valor da adiponectina, juntamente com uma melhora nos valores dos parâmetros relacionados com a resistência à insulina.

2.1.3 Leptina

A leptina é um hormônio sintetizado por adipócitos, principalmente pela gordura subcutânea (Maffei et al., 1995). É mais elevada em crianças obesas em relação a crianças magras. Deste modo, qualquer perda de peso devido a uma diminuição da massa adiposa corresponde a uma diminuição da circulação das concentrações de leptina (Thong et al., 2000; Eriksson et al., 1999). Ela participa na regulação do estado nutricional, reduzindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético. Exerce também vários efeitos sobre o metabolismo, a homeostase da glicose e o desenvolvimento e atividade sexual (Di Stefano et al., 2000).

A leptina funciona dentro do sistema de equilíbrio energético em longo prazo regulando o metabolismo da gordura e glicose, o que limita o armazenamento excessivo de energia. Este papel é suportado pela associação de concentrações de leptina com a saciedade, oxidação lipídica e aumento do gasto energético. Quando há mudanças no equilíbrio ingestão-gasto energético, como com o aumento da atividade física, a concentração de leptina alterar-se-á. Há uma teoria sobre um estado de resistência à leptina existente nos seres humanos mais obesos, segundo a qual há um defeito no sistema de cascata de sinalização da leptina (Venner et al., 2006), sendo assim, a obesidade não estaria associada a uma deficiência de leptina, e sim a uma resistência à leptina endógena, causada por um defeito na sinalização do receptor da leptina. (Thong et al., 2000)

Di Stefano et al. (2000) mostram que a leptina poderia ser um fator potencialmente confiável na avaliação da capacidade de resposta das crianças e adolescentes obesos para programas de intervenção. Estes programas de exercícios devem se concentrar em uma variedade de séries mais longas em intensidades maiores, além de calcular com precisão a ingestão calórica. Isso

resultará em um efeito positivo sobre a leptina e sobre a saúde em geral nas crianças participantes (Venner et al., 2006).

Gutin et al. (1999) examinou a leptina durante 4 meses de treinamento físico e 4 meses sem o treinamento e encontrou maiores reduções de leptina durante o treinamento físico em crianças com maior nível de leptina pré-treinamento e naquelas cuja massa gorda total aumentou menos. Além disso, segundo Giudice et al. (2002), indivíduos com níveis de leptina relativamente altos ou baixos são menos propensos a perder gordura corporal em comparação com crianças obesas com concentrações de leptina iniciais adequadas, sugerindo que indivíduos obesos com níveis iniciais apropriados são mais sensíveis a fatores ambientais, sendo mais propensos a responder aos programas de intervenção. Em contrapartida, no estudo de Cambuli et al. (2008), os níveis de leptina ao contrário do que era esperado, permaneceu superior em 1 ano de intervenção com crianças obesas.

2.1.4 Resistina

A resistina é uma molécula de sinalização induzida durante a adipogênese (Aggeloussi et al., 2012) e expressa, em mulheres, no tecido adiposo branco com os níveis mais elevados no tecido adiposo gonadal (Araki et al., 2006). No entanto, no estudo de Baranowski et al. (1992), a resistina teve um efeito inibidor sobre a conversão adiposa e especula-se que seja um regulador, por feedback, da adipogênese e um sinal para restringir a formação de tecido adiposo.

Ukkola (2002) sugere que a resistina é um hormônio que liga a obesidade a diabetes através da diminuição da expressão de insulina. Já no metabolismo da glicose, os efeitos da resistina são antagônicos aos da insulina (Aggeloussi et al., 2012).

Resultados de um estudo onde as crianças foram divididas em três grupos (restrição calórica, exercício e uma combinação entre restrição calórica e exercício) mostrou uma melhoria significativa na composição corporal em todos os participantes acompanhada por aumentos nos níveis de resistina em meninos (Elloumi et al., 2009). Este também foi o caso em outro estudo com meninas (Ben Ounis et al., 2009). Alguns estudos, porém, concluíram que na ausência de perda de peso, o exercício físico por si só não melhora o perfil de

resistina (Kelly et al., 2007; Jamurtas et al., 2015). Jones et al. (2009) constataram que a resistina foi ligeiramente reduzida na sequência de uma intervenção de exercício de 8 meses, no entanto, seus participantes ganharam peso ao perder gordura corporal.

O papel da resistina no desenvolvimento da resistência à insulina e o seu papel em doenças e fisiologia humana permanece indefinida. (Ukkola, 2002; Jamurtas et al., 2015)

2.2. Efeito da atividade física na densidade mineral óssea

A massa óssea é um fator determinante no risco de fraturas. É cada vez mais aceito que o início da osteoporose em adultos se inicia na infância (MacKelvie et al., 2003). Sendo assim, maximizar o conteúdo mineral ósseo durante a infância e adolescência pode contribuir para uma redução no risco de fraturas, inclusive na velhice (Rizzoli et al., 2010; McKay et al., 2000).

A osteoporose é uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo. Isso pode levar a aumento da fragilidade óssea e consequente aumento do risco de fraturas, principalmente no fêmur proximal e vértebras (Creighton et al., 2001)

Um importante fator que contribui para a osteoporose em idade avançada é um baixo PMO. A massa óssea pode ser aumentada antes do fim do crescimento através de exercícios físicos (Meyer et al., 2011). Madsen et al. (1998) sugerem que um maior valor de DMO possa ser consequência de um treinamento de longo prazo, sendo assim um maior valor da DMO encontrada em atletas deva ser decorrente de um maior nível de atividade física praticada na adolescência. Porém, segundo Cadore et al. (2005), a DMO de atletas de rendimento, tanto nos fisicamente ativos como nos sedentários, possui uma associação com a força muscular, desenvolvida de acordo com o tipo de exercício físico ou atividade diária, e sua composição corporal, independente do nível de atividade física.

Uma sobrecarga sobre os ossos, através de exercícios, aumenta substancialmente a resistência óssea antes e durante a puberdade. Na idade adulta, no entanto, as intervenções com exercícios físicos têm sido menos eficazes (Rittweger & Felsenberg, 2009). As atividades físicas com maior sobrecarga devido ao peso corporal, assim como o treinamento de força

causam estímulos osteogênicos devido a um aumento do estresse mecânico nos ossos (Creighton et al., 2001). Qualquer deformação ou sobrecarga causada por compressão, tensão, torção ou cisalhamento ósseo estimulam a atividade celular, levando à deposição de minerais nos pontos de estresse. Sendo assim exercícios físicos com maior sobrecarga que utilizam o peso corporal ou grandes quantidades de força muscular são mais benéficos para a saúde óssea que exercícios com pouca ou nenhuma sobrecarga (Cadore et al., 2005).

AFs que causam impacto nas articulações (como saltar) aumentam a DMO (Maggio et al., 2014). Petit et al. (2002), McKay et al. (2000) e McKelvie et al. (2003) observaram um aumento na DMO das crianças do grupo de intervenção em relação ao grupo controle, em um programa com exercícios de impacto, 10 minutos por dia, 3 vezes por semana. Segundo Cadore et al. (2005), um programa de treinamento físico que visa aumentar a massa magra e força muscular pode ter efeito benéfico na massa óssea, visto que uma maior quantidade de massa magra ou força muscular é associada à elevados níveis de DMO.

The effects of a physical activity program in inflammatory markers and bone mineral density in obese boys.

Valadão, M.*, Seabra, A.**

*Faculty of Sport, University of Porto, Portugal

**Research Centre in Physical Activity, Health and Leisure (CIAFEL), Faculty of Sport, University of Porto, Portugal

Abstract

Introduction: Overweight and obesity in children has a strong association with chronic diseases. Physical activity is widely recognized for its positive impact on health and plays an important role in the prevention and treatment of chronic diseases. This study aimed to evaluate the effects of a 6 months intervention program with physical activity in change inflammatory markers and bone mineral density of overweight/obese boys. **Methods:** A total of 60 boys (8 to 12 years) from an outpatient obesity clinic agreed to participate and were assigned to one of two groups: physical activity (PA; n=30), that consisted on a multidimensional intervention program 3 times a week, 60-90 minutes per session, with intensity >70-80% of HR max and control (CG; n=30) that didn't have any intervention and followed the compulsory physical education curriculum at school. Body composition was measured by absorptiometry using dual energy X-ray absorptiometry. All blood samples were analyzed for adiponectin (Adip), leptin (Lept), resistin (Resit), C-reactive protein (CRP). CRP was determined by a immunoturbidimetry test (Roche). Plasma concentration of Adip, Lept, Resist (e-Bioscience) were evaluated by commercial enzyme-linked immunoassays (ELISA). **Results:** The intervention resulted in significant ($p<0,05$) increase in bone mass ($\% \Delta=8.2$). There was also an improvement in levels of inflammatory markers. There was no significant decrease in CRP levels and Resit and a significant decrease in Lept ($\% \Delta=-29.7$) levels and increased levels of Adip ($\% \Delta=25.7$). **Conclusion:** The present results of a 6 months physical activity program, 3 times a week, 60-90

minutes per session, with intensity > 70-80% HR max can be effective in improving beneficial changes in bone mineral density and inflammatory markers in overweight/obese boys.

Keywords: Children, obesity, physical activity, bone mineral density, inflammatory markers

Introduction

Obesity during childhood is a worldwide problem. Overweight and obesity in children has a strong association with chronic diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes type 2, dyslipidemia, hypertension. (Aggelousi et al., 2012; Cohen et al., 2013). The adipose tissue secretes a variety of inflammatory proteins (adipokines) (Christiansen et al., 2010).

Physical activity (PA) is widely recognized for its positive impact on health and plays an important role in the prevention and treatment of chronic diseases, including obesity. (Vanhelst et al., 2013). People who are more physically active or more aerobic fitness tend to have a more favorable cytokine profile (Ben Ounis et al., 2010). The hypocaloric diet together with physical training has been shown to improve body composition by reducing body fat. Therefore, it is assumed that an intervention using dietary changes and increased PA can also improve the inflammatory markers (Guaranty-Bogacka et al., 2011).

Roberts et al. (2013) after analyzing the results of his two weeks of intervention with dietary modification and inclusion of AF supervised in obese and normal weight, they concluded that the lifestyle (diet and exercise) is an important ally in reducing risk factors and inflammatory markers, as these have changed positively even in children with normal weight.

Physical inactivity, on the other hand, is associated with deleterious effects on lean body mass (including bone and muscle) (Nogueira et al., 2014). Bone mass is a determining factor in fractures risk. Maximize bone mineral content during childhood and adolescence may contribute to a reduction in fracture risk during adolescence and possibly into old age (Rizzoli et al., 2010)

A high-impact PA can contribute to increase the bone mass in children. (Maggio et al., 2014). The optimization of the peak bone mass (PBM) acquisition through diet and exercise, may represent an important primary method for preventing fractures. (Rizzoli et al., 2010)

This study aimed to evaluate the effects of an intervention program with physical activity for 6 months, 3 times a week, 60-90 minutes per session, with intensity > 70-80% of maximum heart rate in change inflammatory markers and bone mineral density of boys with overweight/obesity.

Methods

Participants

A total of 60 boys from an outpatient obesity clinic associated with a hospital in the Porto district (Portugal) were invited to participate in the study. Criteria were age (8 to 12 years) and a BMI > +2 standard deviations above age- and sex-specific WHO reference medians (Onis et al., 2007). Boys on medication or with diagnosed medical conditions that would limit their ability to participate in physical activities (e.g., cardiovascular disease, type I diabetes, renal insufficiency, liver disease) were excluded. Boys who participated in structured exercise, nutrition and/or weight loss programs for at least 1 year prior to the study were also excluded. Children agreed to participate and were assigned to one of two groups: physical activity (PA; n=30) and control (CG; n=30).

Anthropometry

Body weight and height were measured according to standardized procedures. BMI (kg/m²) was calculated. Children were classified as overweight and/or obesity in relation to gender and specific age according to the BMI cut-off points of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC/NDHS 2000).

Body composition

Total body composition was measured by absorptiometry using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (Hologic QDR 4500A, Hologic Inc., Waltham, MA, USA), which targets the body in three compartments: fat mass, bone mass, and fat-free mass. The equipment was calibrated according to the manufacturer's instructions and a well-trained technician did the exams. The children were evaluated in the supine position and the tests were performed in high resolution. The bone mineral content (BMC) and density (BMD) were measured using standard protocols. The same investigator analyzed all body scans.

Cardiometabolic risk factors

After an overnight fast, between 8.00 and 10.00 a.m. at Faculty of Sport - University of Porto, blood samples were collected by venipuncture in EDTA containing tubes and processed within 2 hours of collection, from all participants at baseline and after six months. Aliquots of plasma were made and stored at -80°C until assayed. Analysis of baseline and follow up samples were performed in the same day. All blood samples were analyzed for adiponectin (Adip), leptin (Lept), resistin (Resit), C-reactive protein (CRP). CRP was determined by a immunoturbidimetry test (Roche). Plasma concentration of Adip, Lept, Resist (e-Bioscience) were evaluated by commercial enzyme-linked immunoassays (ELISA). Blood samples were collected by qualified nurses of CUF Hospital. Breakfast was provided to all children immediately following sampling in the Faculty.

Intervention

The intervention program was multidimensional, since it was designed to develop aerobic endurance, strength, flexibility, coordination and balance. In each session we try to provide routines with activities and exercises as varied as possible, in accordance with the recommendations of United States Department of Health and Human Services (USDHHS, 2008). The physical activity program was also designed to develop the enjoyment and body awareness, looking to long-term changes in behavioural patterns. All sessions consisted of a generalized type of physical activity that is usually offered to this age group and that include: a warm-up (10-20 min), different kind of activities such as walking, running, gymnastics, and exercises to improve coordination, flexibility, and strength training (40-60 min), and cool-down (10 min). The traditional physical activity intervention program was carried out at the facilities of the Faculty of Sport - University of Porto three times a week (Monday, Wednesday and Friday, 18:30-20:00 hours).

The training intensities for the intervention program were designed to keep the heart rate (HR) > 70-80% of maximum heart rate as confirmed by heart rate monitoring (Polar Team 2 Pro System, Polar Electro, Kempele, Finland). The training sessions were conducted by two physical education teachers. The intervention program training sessions were supervised by two

graduates in Sport Sciences, under the guidance of principal investigator. The intervention program initiated on September 9th, 2013 and finished on March 9th 2014. In the first two weeks of March 2014 were held the final assessments.

Children that composed the CG did not have any intervention and followed the compulsory physical education curriculum at school (n=30) (2 sessions per week, 45-90 min each).

Statistical procedures

Descriptive statistics (means and standard deviations) were calculated for the two groups at baseline and after 6 months. None of the anthropometric data and body composition showed significant deviations from normal distributions (Kolmogorov-Smirnov normality test). Differences between groups at baseline were tested using unpaired sample t-test. The effect of the physical activity intervention program relative to the CG were evaluated with a two-factorial repeated measures ANOVA. Significance level was set at 0.05. Statistical analyses were conducted using SPSS version 21.0.

Results

Body size and composition at baseline and after six months are shown in Table 1. Except for percentage of body fat, there were no significant differences between groups. The PA group had a higher percentage of fat at baseline compared to CG. At the end of the study it was observed a significant ($p < 0,05$) decrease in PA average fat percentage ($\% \Delta = -12.0$) and a significant increase in CG ($\% \Delta = 8.3$). The intervention resulted in significant increase in BMC ($\% \Delta = 8.2$) in PA and non-significant increase in CG ($\% \Delta = 3.8$). The CG had a higher BMD z-score at baseline compared to PA. At the end of the study it was observed a significant increase in BMD z-score in PA ($\% \Delta = 66.7$) and a significant decrease in CG group ($\% \Delta = -20.0$).

Table 1. Anthropometry and body composition at baseline and after the 6 month months in the physical activity (PA) group and control group (CG).

Variables	PA			CG		
	Baseline*	Post*	%Δ	Baseline*	Post*	%Δ
Age (years)	10.7 (1.2)	11.3 (1.1)		10.0 (1.3)	10.5 (1.4)	
Height (cm)	148.0 (9.2)	151.1 (8.7) [‡]	2.1	145.3 (9.3)	146.9 (9.4) [‡]	1.1
Weight (kg)	55.7 (9.8)	57.2 (7.6)	2.6	53.6 (14.2)	55.5 (14.5) [‡]	3.4
BMI (kg/m ²)	24.9 (3.4)	24.8 (3.4)	-0.4	25.1 (3.8)	25.3 (4.3)	0.8
Body fat (%)	38.3 (7.8)	34.2 (10.1) [‡]	-12.0 [§]	34.4 (7.6)	37.5 (10.5) [‡]	8.3
Lean mass (kg)	18.3 (4.1)	20.0 (4.5) [‡]	8.5	18.4 (5.3)	19.4 (5.1) [‡]	5.2
BMC (g)	29.3 (5.8)	31.9 (7.8) [‡]	8.2	27.8 (4.6)	28.9 (4.7)	3.8
BMD z-score	0.1 (1.0)	0.3 (0.9) [‡]	66.7	0.6 (1.1)	0.5 (1.1) [‡]	-20.0

*Data presented as mean (standard deviation).

‡Significant baseline to post difference within the group ($P < 0.05$).

§Significant different from CG in post intervention ($P < 0.05$).

BMI, body mass index; *BMC*, bone mineral content; *BMD*, bone mineral density;

Inflammatory markers at baseline and post-intervention of the two groups are shown in Table 2. There were no significant differences between groups. The PA group had a higher CRP and leptin than the CG, and lower resistin and adiponectin at the baseline. There were non-significant decreases in CRP (%Δ=-7.7) and resistin (%Δ=-2.2) levels and a significant decrease in leptin (%Δ=-29.7) levels and increase of adiponectin levels (%Δ=25.7) in relation to the baseline. There was an increase in all CG values after the intervention, but just adiponectin was significant and not expected.

Table 2. Oxidative and inflammatory markers at baseline and after 6 months in the physical activity (PA) group and control group (CG).

Variables	PA			CG		
	Baseline*	Post*	%Δ	Baseline*	Post*	%Δ
CRP (mg/dl)	1.4 (1.3)	1.3 (1.0)	-7.7	0.6 (0.4)	0.7 (0.4)	14.3
Leptin (ng/ml)	27.1 (21.0)	20.9 (19.8) [‡]	-29.7	23.0 (20.5)	23.4 (19.3)	1.7
Resistin (ng/ml)	4.7 (1.2)	4.6 (1.2)	-2.2	5.1 (1.3)	5.4 (1.3)	5.6
Adiponectin (μg/ml)	8.4 (3.4)	11.3 (4.8) [‡]	25.7	11.4 (3.9)	14.0 (5.4) [‡]	18.6

*Data presented as mean (standard deviation).

[‡]Significant baseline to post difference within the group ($P < 0.05$).

Discussion

Wong et al. (2008) conducted a 12-week intervention program for teenagers, 2 times a week outside school hours, with varied activities consist of a combination of cardio and strength as well as the inclusion of sports and games. According to these results, they proposed that the additional training to school PA or regular PA with adequate intensity that incorporate endurance activities elements or strength and conditioning, which can produce physiological benefits overload may be necessary for obese pediatric populations achieve greater energy expenditure, is essential to obtain a substantial weight loss or at least prevent further weight gain.

The main finding of the study Nassis et al. (2005) was that 12 weeks of aerobic training improves insulin sensitivity in overweight and obese girls. The beneficial effect of PA on increasing glucose metabolism was observed no changes in body weight, body fat and circulating adiponectin and various substances and inflammatory markers.

Yudkin et al. (1999) have shown a link between high CRP levels in adults overweight with the development of cardiovascular diseases and also indicated that high concentrations of CRP may result from an inflammation of the arteries that are trying to break plaque and fat accumulation in blood vessels.

The study of Balagopal et al. (2005) with normoglycemic insulin-resistant adolescents shows that obesity is associated with the presence of a pro-inflammatory state early in life and the inflammatory state of obesity is

reversible, at least in part by a moderate intervention of three months only in lifestyle. The reduction of CRP levels, IL-6 and fibrinogen were observed with insignificant changes in body weight and/or BMI (body mass index), but with a significant decrease in body fat mass. Because inflammation accelerates atherosclerosis and promotes thrombogenesis, the results, that showed a decrease in the concentrations of inflammatory factors and insulin resistance by lifestyle intervention, have important implications for public health, especially in children and adolescents. The presence of high concentrations of all three inflammatory factors (CRP, fibrinogen and IL-6) in obese subjects studied suggests the presence of an inflammatory condition early in the clinical course of obesity. In this study, obese and lean individuals can be discriminated with an overall accuracy of 100% by inflammatory markers and evaluation of insulin resistance.

Izadpanah et al. (2012) conducted a 2-week intervention with changes in diet and inclusion of AF supervised in obese children. After the intervention there was a significant decrease in inflammatory markers (resistin and leptin). The values of adiponectin increased. They concluded that obesity is associated with an unhealthy diet and inactivity, as a short-term intervention brought improvements in risk factors and inflammatory markers.

Shih et al. (2010) made a study with obese Chinese teenagers, recruited by the Military Academy of Taiwan. Through a 12-week intervention, PA 5 times a week, they observed a significant decrease in the production of the analyzed inflammatory cytokines (CRP, IL-6 and TRACP 5a), supporting the idea that this improvement decreases also the risks caused by obesity.

Although the potential positive effects of mechanical loading on bone, attributed to increased body weight, the obesity is detrimental to bone health. Adipocytes and osteoblasts are derived from a common cell. Increased proinflammatory cytokines in obesity may promote osteoclast differentiation and bone resorption. The excessive secretion of leptin and/or decreased production of adiponectin by adipocytes in obesity may either directly affect bone formation or indirectly affect bone resorption through up-regulated proinflammatory cytokine production. Increased marrow adipogenesis at the expense of osteoblastogenesis and/or reduced calcium absorption associated with high fat

intake and decrease the availability of calcium for bone formation can also decrease bone mass in obesity. (Cao, 2011)

In conclusion the present results of physical activity program in 6 months, 3 times a week, 60-90 minutes per session, with intensity > 70-80% of maximum heart rate showed that can be effective in improving beneficial changes in bone mineral density and inflammatory markers in overweight/obese boys. The intervention resulted in significant increase in bone mass. The levels of the inflammatory markers were also improved, with a decrease in CRP, resistin and leptin levels and an increase in adiponectin levels.

References

- Balagopal, P. B., George, D., Patton, N., Yarandi, H., Roberts, W. L., Bayne, E., & Gidding, S. (2005). Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *The Journal of pediatrics*, 146(3), 342-348.
- Ben Ounis, O., Elloumi, M., Zouhal, H., Makni, E., Denguezli, M., Amri, M., Lac, G. & Tabka, Z. (2010). Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56(4), 260-266.
- Cao, J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*,6(1), 30-36.
- CDC/NDHS. CDC Growth charts: United State. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics (CDC/NDHS). 2000.
- Christiansen, T., Paulsen, S. K., Bruun, J. M., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(4), E824-E831.
- Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Goral, J., Krupa, B., Syrenicz, J., Walczak, M., & Syrenicz, A., (2011). Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*, 62(6), 499-505.
- Izadpanah, A., Barnard, R. J., Almeda, A. J. E., Baldwin, G. C., Bridges, S. A., Shellman, E. R., Burant, C. F. & Roberts, C. K. (2012). A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 303, E542–E550.
- Maggio, A. B., Belli, D. C., Puigdefabregas, J. W. B., Rizzoli, R., Farpour-Lambert, N. J., Beghetti, M., & McLin, V. A. (2014). High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 723-728.
- Nassis, G. P., Papantakou, K., Skenderi, K., Triandafilopoulou, M., Kavouras, S. A., Yannakoulia, M., Chrousos, G. P., & Sidossis, L. S., (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*, 54(11), 1472-1479.
- Nogueira, R. C., Weeks, B. K., & Beck, B. R., (2014). Exercise to improve pediatric bone and fat: a systematic review and meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise* 46(3), 610-621.
- Rizzoli, R., Bianchi, M. L., Garabédian, M., McKay, H. A., & Moreno, L. A. (2010). Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*, 46(2), 294-305.
- Roberts, C. K., Izadpanah, A., Angadi, S. S., Barnard R. J., (2013). Effects of an intensive short-term diet and exercise intervention: comparison between normal-weight and obese children. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305, R552–R557.
- Shih, K., Janckila, A. J., Kwok, C., Ho, L., Chou, Y., Chao, T, (2010). Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental*, 59, 144–151.
- Van Der Heijden, G., Wang, Z. J., Chu, Z. D., Sauer, P. J. J., Haymond, M. W., Rodriguez, L. M., & Sunehag, A. L. (2010). A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents. *Obesity Journal*, 18(2), 384-390.

- Vanhelst, J., Fardy, P. S., Béghin, L., Bui-Xuan, G., & Mikulovic, J. (2013). Strategies in intervention programmes for obese youth: implication of the age and the type of physical activities. *Clinical physiology and functional imaging*.
- Wong, P. C. H., Chia, M. Y. H., Tsou, I. Y. Y., Wansaicheong, G. K. L., Tan, B., Wang, J. C. K., Tan, J., Kim, C. G., Boh, G., Lim, D. (2008). Effects of a 12-week Exercise Training Programme on Aerobic Fitness, Body Composition, Blood Lipids and C-Reactive Protein in Adolescents with Obesity. *Ann Acad Med Singapore*, 37(4), 286-93.
- Yudkin J.S., Stehouwer C. D. A., Emeis J. J., Coppack S.W. (1999) C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 972-978.

A obesidade é uma doença crônica que tem múltiplas causas. O excesso de peso e obesidade na infância tem impacto significativo sobre a saúde física. Crianças com excesso de peso são mais propensas a ter doenças cardiovasculares na vida adulta, em comparação com aquelas que são magras. Acredita-se que tanto o excessivo consumo de calorias, quanto um baixo nível de AF estão, sobretudo, relacionados com a obesidade infantil.

Os hábitos de vida como dieta e atividade física são estabelecidos na infância (Venner et al., 2006) e na adolescência e persistem até a idade adulta (Vanhelst et al., 2013).

Um aumento dos níveis de atividade física combinada com uma melhor nutrição pode melhorar a composição corporal e à saúde das crianças que são obesas ou com sobrepeso (McGuigan et al., 2009).

Descobrir a relação entre a gordura e o metabolismo ósseo a nível molecular pode ajudar a desenvolver agentes terapêuticos para prevenir ou tratar a obesidade e osteoporose. (Cao, 2011)

A partir do estudo realizado foi possível perceber que programas de atividade física com as características do testado (6 meses, 3 vezes por semana, 60-90 minutos por sessão, com intensidade > 70-80% FC máx) são capazes de influenciar positivamente a densidade mineral óssea e alguns marcadores inflamatórios em crianças obesas.

- Aggeloussi, S., Theodorou, A. A., Paschalis, V., Nikolaidis, M. G., Fatouros, I. G., Owolabi, E. O., Kouretas, D., Koutedakis, Y. & Jamurtas, A. Z. (2012). Adipocytokine levels in children: effects of fatness and training. *Pediatric exercise science*, 24(3), 461.
- Albert, M. A., Glynn, R. J. & Ridker, P. M. (2004). Effect of Physical Activity on Serum C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*, 93(2), 221-225
- Araki, S., Dobashi, K., Kubo, K., Asayama, K., & Shirahata, A. (2006). High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 5113-5116.
- Balagopal, P., Bayne, E., Sager, B., Russell, L., Patton, N., & George, D. (2003). Effect of lifestyle changes on whole-body protein turnover in obese adolescents. *International journal of obesity*, 27(10), 1250-1257.
- Balagopal, P. B., George, D., Patton, N., Yarandi, H., Roberts, W. L., Bayne, E., & Gidding, S. (2005). Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *The Journal of pediatrics*, 146(3), 342-348.
- Balagopal, P. B., Ferranti, S. D., Cook, S., Daniels, S. R., Gidding, S. S., Hayman, L. L., McCrindle, B. W., Mietus-Snyder, M. L., & Steinberger, J. (2011). Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123(23), 2749-2769.
- Baranowski, T., Bouchard, C., Bar-Or, O., Bricker, T., Heath, G., Kimm, S. Y. S., MALINA, R., OBARZANEK, E., PATE, R., STRONG, W. B., TRUMAN, B., Washington, R. (1992). Assessment, prevalence, and cardiovascular benefits of physical activity and fitness in youth. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 24(6), S237-S247.
- Ben Ounis, O., Elloumi, M., Lac, G., Makni, E., Van Praagh, E., Zouhal, H., Tabka, Z., & Amri, M. (2009). Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. *Annales d'endocrinologie*, 70(4), 235-241.
- Ben Ounis, O., Elloumi, M., Zouhal, H., Makni, E., Denguezli, M., Amri, M., Lac, G., & Tabka, Z. (2010). Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56(4), 260-266.
- Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2002). Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of internal medicine*, 252(4), 283-294.
- Cadore, E. L., Brentano, M. A., & Kruegel, L. F. M. (2005). Efeitos da atividade física na densidade mineral óssea e na remodelação do tecido ósseo. *Rev Bras Med Esporte*, 11(6), 373-379.
- Camacho, S., Melo, P., Pestana, A. L., & Martins, R. (2010). Osteoporose na idade pediátrica. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação*, 19(1), 43-47.
- Cambuli, V. M., Musiu, M. C., Incani, M., Paderi, M., Serpe, R., Marras, V., Cossu, E., Cavallo, M. G., Mariotti, S., Loche, S., & Baroni, M. G. (2008). Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 3051-3057.

- Cao, J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*, 6(1), 30-36.
- CDC/NDHS. CDC Growth charts: United State. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics (CDC/NDHS). 2000.
- Christiansen, T., Paulsen, S. K., Bruun, J. M., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(4), E824-E831.
- Costa, H. R., Ribeiro, M. M., Marques, S., Castro, H., & Palhau, L. (2009). Osteoporose Pediátrica: revisão de aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação*, 18(2), 33-39.
- Creighton, D. L., Morgan, A. L., Boardley, D., & Brolinson, P. G. (2001). Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol*, 90, 565-570.
- Deckelbaum, R. J., & Williams, C. L. (2001). Childhood obesity: the health issue. *Obesity research*, 9(4), 239S-243S.
- Di Stefano, G., Bini, V., Papi, F., Celi, F., Contessa, G., Berioli, M. G., Bacosi, M. L. & Falorni, A. (2000). Leptin serum concentrations predict the responsiveness of obese children and adolescents to weight excess reduction program. *International journal of obesity and related metabolic disorders: Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(12), 1586-1591.
- Elloumi, M., Ben Ounis, O., Makni, E., Van Praagh, E., Tabka, Z., & Lac, G. (2009). Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatrica*, 98(9), 1487-1493.
- Eriksson, J., Valle, T., Lindström, J., Haffner, S., Louheranta, A., Uusitupa, M., & Tuomilehto, J. (1999). Leptin concentrations and their relation to body fat distribution and weight loss--a prospective study in individuals with impaired glucose tolerance. DPS-study group. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et metabolisme*, 31(11), 616-619.
- Farah, B. Q., Ritti-Dias, R. M., Balagopal, P. B., Hill, J. O., & Prado, W. L. (2013). Does exercise intensity affect blood pressure and heart rate in obese adolescents? A 6-month multidisciplinary randomized intervention study. *Pediatric obesity*, 9(2), 111-120.
- Forsythe, L. K., Wallace, J. M., & Livingstone, M. B. E. (2008). Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutrition research reviews*, 21(2), 117-133.
- Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Goral, J., Krupa, B., Syrenicz, J., Walczak, M., & Syrenicz, A., (2011). Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*, 62(6), 499-505.
- Giudice, E. M., Santoro, N., Marotta, A., Nobili, B., Toro, R., & Perrone, L. (2002). Inadequate leptin level negatively affects body fat loss during a weight reduction programme for childhood obesity. *Acta Paediatrica*, 91(2), 132-135.
- Gutin, B., Ramsey, L., Barbeau, P., Cannady, W., Ferguson, M., Litaker, M., & Owens, S. (1999). Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-month periods with and without physical training. *The American journal of clinical nutrition*, 69(3), 388-394.
- Hedley, A. A., Ogden, C. L., Johnson, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., & Flegal, K. M. (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama*, 291(23), 2847-2850.
- Izadpanah, A., Barnard, R. J., Almeda, A. J. E., Baldwin, G. C., Bridges, S. A., Shellman, E. R., Burant, C. F. & Roberts, C. K. (2012). A short-term diet and

- exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 303, E542–E550.
- Jackson-Leach, R., & Lobstein, T. (2006). Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1), 26-32.
- Jamurtas, A., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Koutsias, S., Koutedakis, Y., & Fatouros, I. (2015). Adiponectin, Resistin and Visfatin in Childhood Obesity and Exercise. *Pediatric exercise science*.
- Janz, K. F. (1994). Validation of the CSA accelerometer for assessing children's physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Järvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M., Paakkunainen, U., Viikari, J., Hartiala, J., Lehtimäki, T., Simell, O., & Raitakari, O. T. (2002). Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(8), 1323-1328.
- Jones, T. E., Basilio, J. L., Brophy, P. M., McCammon, M. R., & Hickner, R. C. (2009). Long-term Exercise Training in Overweight Adolescents Improves Plasma Peptide YY and Resistin. *Obesity*, 17(6), 1189-1195.
- Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., Srinivasan, S. R., Daniels, S. R., Davis, P. H., Chen, W., Sun, C., Cheung, M., Viikari, J. S. A., Dwyer, T., & Raitakari, O. T. (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*, 365(20), 1876-1885.
- Kadowaki, T., Yamauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., Tobe, K. (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116(7), 1784–1792.
- Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106(4), 473-481.
- Kasapis, C. & Thompson, P. D. (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1563-1569.
- Kelly, A. S., Steinberger, J., Olson, T. P., & Dengel, D. R. (2007). In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism*, 56(7), 1005-1009.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Lazaretti-Castro, M. (2004). Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? *Jornal de Pediatria*, 80(6), 439-440.
- Lewin, S., Gouveia, C. H. A., Marone, M. M. S., Wehba, S., Malvestiti, L. F., & Bianco, A. C. (1997). Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. *Rev Ass Med Brasil*, 43(2), 127-136.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y. Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., Kern, P. A. & Friedman, J. M. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*, 1(11), 1155-1161.
- Maggio, A. B., Belli, D. C., Puigdefabregas, J. W. B., Rizzoli, R., Farpour-Lambert, N. J., Beghetti, M., & McLin, V. A. (2014). High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 723-728.
- McGuigan, M. R., Tatasciore, M., Newton, R. U., & Pettigrew, S. (2009). Eight weeks of resistance training can significantly alter body composition in children who are overweight or obese. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 23(1), 80-85.

- McKay, H. A., Petit, M. A., Schutz, R. W., Prior, J. C., Barr, S. I., & Khan, K. M. (2000). Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *The Journal of pediatrics*, *136*(2), 156-162.
- MacKelvie, K. J., Khan, K. M., Petit, M. A., Janssen, P. A., & McKay, H. A. (2003). A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics*, *112*(6), e447-e452.
- Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I., & Rost, R. (2000). Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *International journal of sports medicine*, *21*(1), 21-24.
- Meyer, U., Romann, M., Zahner, L., Schindler, C., Puder, J. J., Kraenzlin, M., Rizzoli, R., & Kriemler, S. (2011). Effect of a general school-based physical activity intervention on bone mineral content and density: a cluster-randomized controlled trial. *Bone*, *48*(4), 792-797.
- Nassis, G. P., Papantakou, K., Skenderi, K., Triandafillopoulou, M., Kavouras, S. A., Yannakoulia, M., Chrousos, G. P., & Sidossis, L. S., (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*, *54*(11), 1472-1479.
- Nogueira, R. C., Weeks, B. K., & Beck, B. R., (2014). Exercise to improve pediatric bone and fat: a systematic review and meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise* *46*(3), 610-621.
- Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Libby, P. (2006). Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical science*, *110*(3), 267-278.
- Pate, R. R., Stevens, J., Pratt, C., Sallis, J. F., Schmitz, K. H., Webber, L. S., Welk, G. & Young, D. R. (2006). Objectively measured physical activity in sixth-grade girls. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *160*(12), 1262-1268.
- Petit, M. A., McKay, H. A., MacKelvie, K. J., Heinonen, A., Khan, K., & Beck, T. J. (2002). A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *Journal of Bone and Mineral Research*, *17*(3), 363-372.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). Physical activity guidelines for Americans. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services*, 15-34.
- Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zeimbekis, A., Kokkinos, P., ... & Toutouzas, P. K. (2003). Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA study). *The American journal of cardiology*, *91*(3), 368-370.
- Purslow, L. R., Hill, C., Saxton, J., Corder, K., & Wardle, J. (2008). International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *5*, 67.
- Reuter, C., Stein, C. E., & Vargas, D. M. (2012). Bone mass and body composition in college students. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *58*(3), 328-334.
- Rittweger, J., & Felsenberg, D. (2009). Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: results from a one-year follow-up. *Bone*, *44*(2), 214-224.
- Rizzoli, R., Bianchi, M. L., Garabédian, M., McKay, H. A., & Moreno, L. A. (2010). Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*, *46*(2), 294-305.
- Roberts, C. K., Izadpanah, A., Angadi, S. S., Barnard R. J., (2013). Effects of an intensive short-term diet and exercise intervention: comparison between normal-weight and obese children. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *305*, R552–R557.

- Roth, C. L., Kratz, M., Ralston, M. M., & Reinehr, T. (2011). Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism*, 60(4), 445-452.
- Sardinha, L. B., Baptista, F. & Ekelund, U. (2008). Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. *Pediatrics*, 122(3), e728-e736.
- Shih, K., Janckila, A. J., Kwok, C., Ho, L., Chou, Y., Chao, T, (2010). Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental*, 59, 144–151.
- Silva, C. C., Goldberg, T.B.L., Teixeira, A.S., & Dalmas, J.C. (2006). Análise preditiva da densidade mineral óssea em adolescentes brasileiros eutróficos do sexo masculino. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 50(1), 105-113.
- Smith, J. K., Dykes, R., Douglas, J. E., Krishnaswamy, G., & Berk, S. (1999). Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama*, 281(18), 1722-1727.
- Tisi, P. V., Hulse, M., Chulakadabba, A., Gosling, P., & Shearman, C. P. (1997). Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 14(5), 344-350.
- Thong, F. S., Hudson, R., Ross, R., Janssen, I., & Graham, T. E. (2000). Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 279(2), E307-E313.
- Ukkola, O. (2002). Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *European Journal of Endocrinology*, 147(5), 571–574.
- USDHHS. Physical activity Guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention, ed. USA. 2008.
- Vale, S., Santos, R., Silva, P., Miranda, L. & Mota, J. (2009). Preschool children physical activity measurement: importance of epoch length choice. *Pediatric exercise science*, 21(4), 413-420.
- Van Der Heijden, G., Wang, Z. J., Chu, Z. D., Sauer, P. J. J., Haymond, M. W., Rodriguez, L. M., & Sunehag, A. L. (2010). A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents. *Obesity Journal*, 18(2), 384-390.
- Vanhelst, J., Fardy, P. S., Béghin, L., Bui-Xuan, G., & Mikulovic, J. (2013). Strategies in intervention programmes for obese youth: implication of the age and the type of physical activities. *Clinical physiology and functional imaging*.
- Venner, A. A., Lyon, M. E., Doyle-Baker, P. K. (2006). Leptin: A potential biomarker for childhood obesity? *Clinical Biochemistry*, 39(11), 1047–1056.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Whincup, P. H., Rumley, A., Walker, M., & Lennon, L. (2002). Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 105(15), 1785-1790.
- Wang, Y., & Lobstein, T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1), 11-25.
- Weiler, H. A., Janzen, L., Green, K., Grabowski, J., Seshia, M. M., & Yuen, K. C. (2000). Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone*, 27(2), 203-207.
- Wong, P. C. H., Chia, M. Y. H., Tsou, I. Y. Y., Wansaicheong, G. K. L., Tan, B., Wang, J. C. K., Tan, J., Kim, C. G., Boh, G., Lim, D. (2008). Effects of a 12-week Exercise Training Programme on Aerobic Fitness, Body Composition, Blood Lipids and C-Reactive Protein in Adolescents with Obesity. *Ann Acad Med Singapore*, 37(4), 286-93.