



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **O papel do leite ao longo do ciclo de vida**

## **The role of milk throughout life cycle**

Joana Catarina Dinis Lima

Orientação: Dr. Pedro Carvalho

Coorientação: Mestre Maria Teresa Silva

Monografia

1º Ciclo em Ciências da Nutrição

Porto, 2012

## Resumo

A presença do leite nos guias alimentares denota a sua importância na alimentação humana. Contudo, não é consensual que este alimento deva fazer parte da nossa alimentação ao longo de todo o ciclo de vida. Sabe-se que cada espécie produz um tipo de leite diferente, com diversas moléculas bioativas e nutrientes que modulam o seu crescimento e desenvolvimento corporal.

Recentemente, uma parte da fração proteica do leite tem sido apontada como tendo um possível efeito estimulante no crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), capaz de induzir a proliferação e divisão celular e inibir a apoptose. A ingestão de leite na infância e na fase adulta está associada positivamente com maiores níveis de IGF-I circulante e, nas crianças, o IGF-I promove o crescimento. Surpreendentemente, dietas ricas em leite e produtos lácteos na infância estão associadas com menores níveis de IGF-I no estado adulto, sugerindo que os efeitos a curto e longo prazo da ingestão do leite podem variar ao longo do ciclo de vida.

Ao longo desta monografia pretende-se analisar as consequências do consumo de leite de vaca nas diferentes fases do ciclo de vida, desde o pré-natal à adolescência, dando especial ênfase à relação entre o IGF-I, leite, crescimento, desenvolvimento e efeitos biológicos a curto e longo prazo.

## **Abstract**

The presence of milk in the dietary guidelines denotes its importance in human nutrition. However, there is no consensus that this food should take part of our diet throughout all life cycle. It is known that each species produces a different type of milk, with various nutrients and bioactive molecules that modulate its corporal development and growth.

Recently, part of the protein fraction of milk has been identified as possible having a stimulating effect on growth, insulin-like growth factor I (IGF-I), capable of inducing proliferation and cell division and preventing apoptosis. The milk intake in childhood and adulthood is positively associated with higher levels of circulating IGF-I and IGF-I promotes children growth. Surprisingly, diets high in milk and dairy products in childhood are associated with lower IGF-I in adulthood, suggesting that the short- and long term effects of milk intake may vary by life history stage.

Throughout this monograph we will analyze the consequences of consuming cow's milk at various stages of life cycle, from prenatal to adolescence, emphasizing the relationship between IGF-I, milk, growth, development and biological effects in the short and long term.

## **Palavras – Chave**

Leite, crescimento, IGF-I, ciclo de vida

## **Keywords**

Milk, growth, IGF-I, life cycle

## **Lista de abreviaturas**

EUA – Estados Unidos da América

FAO – Food and Agriculture Organization

IGF- I – Insulin-like growth factor I

IMC – índice de Massa Corporal

NHANES – United States National Health and Nutrition Examination Survey

PLE(s) – Programa(s) de Leite Escolar

## Índice

Introdução .....	6
Período Pré - natal .....	9
1º Ano de Vida.....	10
Idade Pré-Escolar (24 - 59 meses).....	12
Pré-Puberdade (5 - 11 anos).....	14
Adolescência (12 - 17 anos).....	17
Análise Crítica e Conclusões.....	19
Agradecimentos.....	21
Referências Bibliográficas.....	22

## Introdução

O início do consumo de leite data de há 8000-10000 anos, no entanto algumas populações só popularizaram o seu consumo há algumas décadas<sup>(1)</sup>. A presença deste alimento nos guias alimentares das populações denota a sua importância na alimentação humana. Contudo, nas últimas décadas, o consumo de leite após o desmame tem sido alvo de diversas controvérsias<sup>(2, 3)</sup>. Cada espécie produz um tipo de leite diferente, com diversas moléculas bioativas e nutrientes que modulam o seu crescimento e desenvolvimento corporal. Por exemplo, no 1º ano de vida, o ser humano apenas cresce 0,02 kg/dia, durante a lactação, enquanto a vaca ganha 0,7-0,8 kg/dia<sup>(3)</sup>. Para além disso, apesar de caloricamente semelhantes, o leite de vaca apresenta cerca de 3 vezes mais proteínas, 4 vezes mais cálcio e mais minerais (exceto ferro) que o leite humano<sup>(3, 4)</sup>.

Cerca de 70% da população mundial é não persistente à atividade lactásica<sup>(5)</sup>. Esta não persistência resulta da ausência da lactase, enzima intestinal que decompõe a lactose. A capacidade de digerir a lactose diminui após o desmame<sup>(3)</sup> e o consumo de leite na fase adulta pode provocar dores abdominais, diarreias e/ou flatulência<sup>(5)</sup>. No entanto, as adaptações são a base da evolução e o desenvolvimento da capacidade de digerir a lactose na fase adulta parece trazer vantagens nutricionais<sup>(2)</sup>. Algumas populações da Europa, assim como do Sul e Centro da Ásia e do Oeste e Este de África com tradições de pastorícia desenvolveram adaptações genéticas que lhes permitem digerir a lactose<sup>(3)</sup>.

Segundo o relatório da FAO de 2005<sup>(6)</sup>, países onde o consumo de leite é comum têm médias de ingestão de cálcio consideravelmente maiores do que aqueles onde o consumo de leite é limitado, sendo que estes últimos apresentam a sua média total de ingestão de cálcio abaixo das recomendações internacionais. A

importância do cálcio para o organismo é bem conhecida, sendo, juntamente com a vitamina D, essencial para o crescimento e manutenção óssea. Além disso, o cálcio presente no leite animal é mais biodisponível que o de fontes vegetais, devido à presença de oxalatos e fitatos nestes <sup>(7)</sup>.

Esta monografia restringirá a sua análise ao leite de vaca, dado ser o leite mais consumido pelos humanos<sup>(3)</sup>, e não terá em conta o consumo de produtos lácteos, pois estes passam por processos de transformação que lhes conferem qualidades significativamente diferentes das do leite, apesar deste ser comumente sujeito a processos de transformação como, pasteurização, homogeneização e fortificação<sup>(3)</sup>.

Muitos estudos observacionais e experimentais mostram que o leite de vaca tem uma provável influência positiva no crescimento das crianças, não só nos países em desenvolvimento, mas também nos países industrializados.<sup>(8)</sup> Durante muito tempo pensou-se que o cálcio seria o componente do leite responsável pelo crescimento devido a ser o maior componente do tecido ósseo, no entanto vários estudos com suplementação neste mineral não encontraram relação com significado estatístico entre o aporte de cálcio e o crescimento em altura.<sup>(3)</sup>

Recentemente, parte da fração proteica do leite, o IGF-I, tem sido apontada como tendo um possível efeito estimulante no crescimento. O IGF-I é uma hormona com estrutura molecular semelhante à insulina, capaz de induzir a proliferação e divisão celular e prevenir a apoptose.<sup>(9)</sup> Esta hormona não só é encontrada no leite como é produzida endogenamente pelo fígado e outros tecidos, como o ósseo, onde é o fator de crescimento mais abundante<sup>(3)</sup>. A produção endógena do IGF-I é estimulada pela hormona de crescimento pituitária, pela insulina, sendo igualmente influenciada pela dieta e estado nutricional<sup>(3, 9)</sup>. Em particular, a

desnutrição diminui substancialmente os níveis de IGF-I<sup>(10, 11)</sup>. O excessivo aporte calórico pode aumentar ligeiramente o IGF-I<sup>(10, 11)</sup>. O potássio, o magnésio e o zinco também podem influenciar o IGF-I<sup>(10, 12)</sup>, mas esta evidência prende-se a estudos realizados em animais e crianças malnutridas e, as maiores fontes na dieta destes minerais são também de aminoácidos essenciais, assim a influência independente dos minerais sobre os níveis de IGF-I continua por esclarecer. Algumas evidências sugerem que o leite pode aumentar os níveis de IGF-I<sup>(10, 13)</sup>, mas se este aumento resulta da presença de aminoácidos essenciais e minerais no leite ou de outros fatores como o IGF-I bovino, não está esclarecido. Nas mulheres do *Nurses' Health Study* encontrou-se que maiores ingestões de energia, proteína e leite estavam associadas com maiores níveis de IGF-I<sup>(10, 14)</sup>. A função do IGF-I no leite não é clara, dado que é produzida pelo recém-nascido e está ativa em muitos tecidos. Não há diferenças relativas à proporção ou estrutura molecular do IGF-I no leite materno e de vaca<sup>(3)</sup>.

A ingestão de leite na infância e na fase adulta está associada positivamente com maiores níveis de IGF-I circulante e, nas crianças, o IGF-I promove o crescimento. Surpreendentemente, dietas ricas em leite e produtos lácteos na infância estão associadas com menores níveis de IGF-I no estado adulto, sugerindo que os efeitos da ingestão do leite podem variar de curto para longo-prazo<sup>(3, 9)</sup>.

Os indivíduos mais altos geralmente têm um risco aumentado<sup>(15, 16)</sup> de desenvolver cancro e um risco reduzido de adquirir resistência à insulina e doenças isquémicas do coração. Existem evidências que estas associações podem ser específicas de uma componente da altura, o comprimento das pernas. Fortes associações das doenças crónicas na vida adulta com este comprimento



têm levado a especulações sobre a importância da dieta na infância e a determinação do risco de doenças crônicas no estado adulto<sup>(9)</sup>.

O IGF-I na infância está aumentado em resposta a alguns aspectos da dieta, particularmente a ingestão de leite de vaca<sup>(17-19)</sup> e tem sido apontado em alguns estudos que níveis elevados de IGF-I estão associados com um maior crescimento em estatura na infância<sup>(9)</sup>. Contudo, não podemos esquecer os fatores genéticos e as hormonas sexuais que são fundamentais no crescimento.

Assim, o que se pretende aferir é até que ponto consumir leite de espécies com características físicas e históricas diferentes das nossas será uma mais valia. Esta monografia fará foco nas consequências do consumo de leite do período pré-natal até à adolescência, enfatizando as diversas associações documentadas com alterações no crescimento e desenvolvimento, particularmente a altura.

### **Período Pré-Natal**

De modo a fornecer ao feto nutrientes essenciais para o crescimento, é recomendada a ingestão de alimentos de alta qualidade nutricional por parte das grávidas, entre os quais o consumo de leite e produtos lácteos<sup>(3)</sup>. Estudos mostram que a ingestão materna de leite está relacionada positivamente com o peso à nascença<sup>(20-25)</sup> e com o comprimento do recém-nascido<sup>(24, 25)</sup>, embora alguns estudos não tenham encontrado a última associação<sup>(20, 22)</sup>. Também tem sido demonstrada a relação de uma maior ingestão de leite por parte da mãe com um maior peso placentário<sup>(25, 26)</sup>. Assim, a desnutrição da mãe afeta negativamente o tamanho e desenvolvimento do feto, tal como o crescimento mineral ósseo do recém-nascido<sup>(7)</sup>. Neste contexto, é necessário aferir o contributo do leite para o total energético e de macronutrientes da dieta e diferenciar estudos feitos em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A IGF-I materna também tem obtido correlações positivas com o peso à nascença e com o peso placentário<sup>(27)</sup>, embora alguns estudos não tenham estabelecido a primeira associação<sup>(10, 28)</sup>. Sabe-se no entanto que, em condições normais a IGF-I materna não atravessa a placenta<sup>(3)</sup>. Existem evidências que podem esclarecer este facto: em ovelhas, a infusão de IGF-I na mãe levou a um aumento da concentração fetal de glicose e do aporte de aminoácidos através da placenta<sup>(27)</sup>. Também, em grávidas com restrição de crescimento fetal, devido a função placentária deficiente, encontraram-se concentrações de IGF-I baixas<sup>(28)</sup>.

O leite é composto por vários outros constituintes que podem ser responsáveis pelo crescimento fetal ou interagir de forma a possibilitar o mesmo. Muitos estudos de intervenção efetuados em grávidas e lactantes, com ingestões marginais de cálcio, não identificaram nenhum benefício da suplementação com cálcio para o crescimento mineral ósseo fetal, comprimento à nascença ou desenvolvimento e crescimento na infância<sup>(7)</sup>.

Outros estudos mostram que a suplementação com cálcio durante a gravidez está associada com a redução do risco de desordens hipertensivas na gravidez, como a pré-eclampsia e a eclampsia, diminuindo o risco de nascimentos pré-termos e aumentando o peso à nascença, em países em desenvolvimento ou com dietas pobres em cálcio. Contudo, os efeitos referenciados nos estudos foram mais pronunciados nas intervenções que utilizaram uma suplementação de 2g de cálcio/dia do que nas que usaram <2g e a primeira ingestão fica muito acima do valor diário recomendado e de difícil aporte pela dieta<sup>(29)</sup>.

Em muitos países, como os EUA, Canadá, Finlândia e Suécia, os leites são fortificados com vitamina D<sup>(30)</sup>. Muitas mulheres tendem a ter um estado deficitário de vitamina D e existem evidências que a deficiência materna desta vitamina

diminui o comprimento à nascença, o crescimento na infância e o crescimento mineral ósseo aos 9 anos.<sup>(7)</sup> Assim, o consumo de leite fortificado com esta vitamina dificulta a análise da associação entre o consumo de leite por parte da mãe e o comprimento à nascença.

### **1º Ano de vida**

Geralmente, a ingestão de leite de vaca não é recomendada antes de um ano de idade. No entanto, no Canadá, as recomendações indicam que este pode ser introduzido na dieta aos 9 meses, desde que as crianças consumam outros alimentos ricos em ferro. De fato, para além do potencial alergénio das proteínas do leite, a principal razão para a não recomendação do consumo de leite no 1º ano de vida, surge devido a este ser pobre em ferro e, com a agravante deste ferro ser pouco biodisponível <sup>(4)</sup>. O ferro apresenta várias funções importantes para o organismo, ao participar na distribuição de oxigénio, no sistema imunitário e em algumas funções cerebrais. A sua deficiência pode ter um enorme impacto. Existem evidências que crianças que consomem quantidades substanciais de leite de vaca têm alta frequência de anemia por deficiência em ferro<sup>(4)</sup>.

Apesar das recomendações, é usual a introdução de leite de vaca muito antes da idade recomendada. Dados reportam que, na Europa, 33% das crianças já consomem leite de vaca aos 9 meses, enquanto aos 12 meses esta percentagem sobe para 50%<sup>(31)</sup>. Nos EUA, no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), uma amostra significativa da população mostrou que 32% das crianças iniciava o consumo diário de leite de vaca antes do primeiro ano de idade, sendo que 53% realiza esta prática com um ano ou perto desta idade.

Os baixos níveis educacionais e socioeconómicos maternos são apontados como determinantes na introdução do leite de vaca na dieta<sup>(4)</sup>.

Nos países em desenvolvimento, os produtos à base de leite de vaca têm tido um papel central no tratamento da desnutrição e a introdução de produtos com alto conteúdo em leite tem resultado em melhorias marcadas no ganho de peso, redução da mortalidade, diminuição da deficiência em vitamina B12, assim como parecem ter um efeito específico no crescimento das crianças<sup>(32)</sup>.

É prática comum a administração de fórmulas de crescimento nas crianças que não podem ingerir leite materno ou como suplemento da amamentação. A maior parte destas fórmulas tem por base o leite de vaca, embora a sua composição seja a mais aproximada possível ao leite humano e por isso com conteúdo proteico bem mais reduzido<sup>(3)</sup>. Os níveis de IGF-I das crianças alimentadas com fórmulas são superiores aos das crianças amamentadas<sup>(33, 34)</sup> e esta diferença pode ser ainda mais acentuada quando nos referimos a crianças alimentadas com leite de vaca. No que diz respeito, aos estudos realizados para aferir as diferenças no crescimento de crianças alimentadas com fórmulas e com leite materno os resultados têm sido contraditórios. Enquanto uns não encontram diferenças,<sup>(11)</sup> outros mostram que crianças alimentadas com fórmulas crescem mais rápido e atingem comprimentos e pesos maiores que as crianças amamentadas<sup>(33-35)</sup>.

Apesar de alguns estudos reportarem que os indivíduos amamentados têm menor IMC do que os alimentados com fórmulas, em fases mais tardias do ciclo de vida, esta diferença parece ser pequena e com forte influência de vieses de publicação e fatores confundidores. Por outro lado, a alta ingestão de proteínas nos primeiros tempos de vida tem sido associada com maior IMC na infância, o que sugere que o alto conteúdo proteico do leite de vaca, acoplado com o aumento da concentração de IGF-I, estimula um crescimento mais rápido.

### **Idade Pré-escolar (24-59 meses)**

As crianças em idade pré-escolar continuam a crescer rapidamente. No entanto, têm sido realizados poucos estudos relativamente ao consumo de leite e o crescimento nesta idade. Estudos sugerem que crianças que consomem mais leite neste período são mais altas do que as que consomem menos <sup>(17, 36)</sup>.

Depois de controlados vários confundidores, o NHANES de 1999-2004 reportou que as crianças no maior quartil de ingestão de leite tinham um maior percentil de altura do que as dos quartis mais baixos de ingestão. Contudo, crianças que referiram nunca ter bebido leite ou não terem ingerido leite nas últimas 24h não obtiveram resultados diferentes das que consumiam leite mais frequentemente ou que o tinham ingerido nas últimas 24h. Por outro lado, um estudo caso-controlo neozelandês, utilizando crianças dos 3 aos 10anos que não bebiam leite, quer por intolerância, quer por não gostar do seu sabor ou por opção de estilo de vida, concluiu que não beber leite de vaca a longo-prazo na infância está associado a uma baixa estatura e uma saúde óssea precária. Também foi registada uma baixa ingestão de cálcio por parte das crianças que não bebiam leite. No entanto, a ingestão energética não foi controlada e o estudo inclui apenas 50 casos<sup>(17)</sup>.

Noutro estudo caso-controlo, com crianças entre os 31 e 37 meses que realizavam dietas restritas em leite de vaca, foi revelado um risco de malnutrição na restrição de leite, a não ser que fossem tomadas precauções para substituir o valor dos seus nutrientes na dieta<sup>(37)</sup>. Também tem sido descrito que uma ingestão muito baixa de cálcio nos primeiros anos de vida pode estar implicada no desenvolvimento de raquitismo entre crianças africanas e asiáticas, mas é de realçar que as populações referidas possuem geralmente um estado nutricional pobre ou marginal<sup>(38)</sup>. Ainda no âmbito destas populações, estudos

observacionais têm mostrado que a ingestão de leite, em crianças dos 12 aos 36 meses, está associada com significado estatístico a maiores z-scores de altura para a idade, em vários países da América Latina<sup>(13)</sup>. Contudo, um estudo de intervenção, na Guatemala, concluiu que a ingestão energética e não o conteúdo proteico foi o mais importante fator para o crescimento<sup>(12)</sup>.

Assim, há necessidade de realizar mais estudos acerca do efeito da ingestão de leite nesta faixa etária, bem como controlar confundidores como o total de energia, macronutrientes e cálcio.

### **Pré-puberdade (5-11 anos)**

A pré-puberdade é uma fase com baixa velocidade de crescimento quando comparada quer com a infância, quer com a adolescência. As crianças desta faixa etária têm sido alvo de vários estudos observacionais e de suplementação, muito devido aos imensos Programas de Leite Escolar (PLEs) implementados. No entanto, as conclusões variam, algumas mostrando associações positivas entre o consumo de leite e a altura e outras não corroborando esta relação. Infelizmente, a maioria dos estudos não têm controlado a ingestão energética total, o que torna os seus resultados dúbios.

Se recuarmos até aos anos de 1920, encontramos dois estudos de intervenção, no Reino Unido, que se destacam pela sua alta qualidade e controlo da ingestão calórica. O primeiro realizado no ano letivo de 1926-1927<sup>(14)</sup> e o segundo no ano letivo seguinte, sendo o último uma réplica do primeiro. Esta intervenção contou com 1425 crianças divididas em 3 grupos de suplementação, leite gordo, leite magro ou biscoitos de conteúdo energético semelhante e comparados a um grupo controlo. Às crianças com 6 anos foi-lhes fornecido 426mL de leite gordo ou magro, enquanto as crianças com 9 e 13 anos foram suplementadas com 568mL.

Após 7 meses de suplementação, nos dias escolares, os grupos que ingeriram leite cresceram mais 0,7 cm que os grupos que comeram biscoitos ou que o grupo controlo. <sup>(39)</sup> Embora seja assumido que a dieta das crianças não é alterada pela suplementação, temos fortes razões para pensar que a maior ingestão energética não é o fator que leva a um maior crescimento nos grupos suplementados com leite, uma vez que não foram registadas diferenças no crescimento quer entre os grupos controlo e o que consumia biscoitos, quer entre os grupos suplementados com leite gordo e leite magro. Estes dois estudos sugerem haver no leite componentes “especiais” promotores do crescimento.

Também, nos anos 20, um estudo californiano, com 47 crianças, dos 6 aos 14 anos, contou com os seguintes grupos de suplementação, leite, laranja e figos comparados com um grupo controlo, durante 18 semanas. Como resultado, obteve-se um aumento de 61% na altura sentada no grupo que ingeriu o leite, enquanto o aumento nos outros grupos foi de apenas sensivelmente 30%. <sup>(6)</sup>

Contudo, nem todos os estudos encontram uma associação positiva entre consumo de leite e altura. Durante um ano letivo, em milhares de crianças de 6 e 7 anos, de Inglaterra e Escócia, não se encontrou diferenças no aumento em altura entre as que tiveram livre acesso ao leite escolar e as que não tiveram <sup>(40)</sup>.

Outros estudos relacionando o consumo de leite com crianças que apresentam dificuldades no crescimento têm sido levados a cabo, tanto em países em desenvolvimento, como em países desenvolvidos. Na Nova Guiné, foi realizado um estudo de intervenção com 110 crianças, dos 7 aos 13 anos, que habitualmente ingeriam uma dieta pobre em proteínas e que estavam abaixo do 3º percentil de altura. O estudo durou 13 semanas, teve 3 grupos de suplementação, leite magro, margarina de idêntico conteúdo energético ou uma

dose extra de alimentos normalmente consumidos por estas crianças (batata doce e uma planta exótica) e um grupo controlo. A suplementação no grupo do leite resultou numa maior aceleração do crescimento, quer na altura, quer no peso em relação aos outros grupos. Enquanto o grupo alimentado com calorias extra produziu um aumento apenas no peso e nas pregas cutâneas medidas <sup>(41)</sup>.

Na Malásia, o PLE reduziu a percentagem de crianças que tinham dificuldades no crescimento de 16,3% para 8,3%. Este estudo contou com 2677 crianças, dos 6 aos 9 anos e apresentou um grupo com suplementação de 500mL de leite semanal e um grupo controlo.<sup>(42)</sup> Na China, 700 raparigas, de 10 anos, com baixa ingestão de leite e cálcio, uma suplementação diária de 330mL de leite, durante 2 anos, apresentaram um maior aumento em altura que o grupo controlo. Contudo, estes dois últimos estudos não controlaram a ingestão energética total<sup>(43)</sup>.

Recentemente, um estudo com 544 crianças quenianas, com uma média de idades de 7 anos, suplementadas isocaloricamente, ao longo de 23 meses, com carne, leite ou gordura extra e comparadas a um grupo controlo, não obteve resultados com significado estatístico relativamente aos efeitos da suplementação na altura ou nos valores de *z-score* da altura para a idade ou do peso para a altura, nem nas medidas de massa corporal medidas. Contudo, um efeito positivo da suplementação de leite no ganho em altura foi registado num subgrupo de crianças que apresentavam dificuldades no crescimento quando comparado com o grupo controlo, embora este crescimento não tenha sido maior que o encontrado no grupo da carne ou da gordura extra<sup>(44)</sup>.

Outros estudos têm demonstrado uma associação positiva entre consumo de leite e altura neste período<sup>(45-48)</sup>, contudo têm pouca validade pois não efetuam ajustes



para a energia total e macronutrientes. Por outro lado, existem, ainda, outros estudos que não encontram nenhuma relação entre estas duas variáveis<sup>(49-52)</sup>.

Segundo o NHANES de 1999-2004, embora as crianças no quartil mais alto de ingestão de leite sejam mais altas do que as do quartil mais baixo, o consumo de leite não tem relação com a altura neste grupo etário, após controlo da ingestão energética ou das ingestões de energia, proteína e cálcio. Não houve diferenças na altura entre aqueles que bebiam leite diariamente e os que não o faziam ou entre os que reportaram nunca ter bebido leite e os que o bebiam pelo menos ocasionalmente, nem entre os que não tinham bebido leite nas últimas 24h e os que tinham bebido alguma quantidade.

Num follow-up de 65 anos, do coorte Boyd Orr, a ingestão de leite e laticínios na infância foi associada com o aumento do risco do cancro colo-retal e também fracamente associada com a diminuição do risco de cancro da próstata.<sup>(53)</sup> Estes resultados são contrários aos de estudos relativos à ingestão de leite em adultos, que têm reportado uma associação inversa entre o consumo de leite com o risco de cancro colo-retal e uma associação modestamente positiva com o risco de cancro da próstata.<sup>(54-56)</sup> Estas evidências podem estar relacionadas com possíveis efeitos de programação a longo-prazo da nutrição na infância sobre o IGF-I nos adultos e com a associação inversa entre ingestão de leite na infância e a concentração de IGF-I adulta.<sup>(9, 53)</sup> Importa ainda referir que a velocidade de crescimento pré-pubertal tem sido ligada ao risco de cancro da mama<sup>(3, 57)</sup>.

### **Adolescência (12-17anos)**

Os níveis de IGF-I têm o seu pico na adolescência, uma fase com rápida taxa de crescimento<sup>(58)</sup>. Como o consumo de leite resulta de um aumento dos níveis séricos de IGF-I e estes são elevados nesta fase, os efeitos do consumo de leite

podem aqui estar potenciados<sup>(3)</sup>. Contudo, importa não esquecer o importante papel das hormonas sexuais no crescimento e maturação neste período.

Recentemente, nos EUA, raparigas, de 11 anos, que bebiam mais que 3 doses de leite por dia eram 1cm e 2,5cm mais altas do que as que bebiam menos que uma dose, na adolescência e na fase adulta, respetivamente.<sup>(59)</sup> Uma vez que um terço dos adolescentes da amostra do NHANES de 1999-2004 não bebia leite, foram utilizados tercils em vez de quartis para a análise dos resultados. Assim, encontrou-se uma significativa associação positiva entre a ingestão de leite relatada nos questionários das 24h anteriores e a altura, sendo que os indivíduos que se encontravam no tercil médio de ingestão de leite eram mais baixos do que os do tercil mais alto de ingestão, embora, estas relações tenham enfraquecido depois de ajustes para energia, assim como para proteína e cálcio. Por outro lado, em Inglaterra, 83 raparigas, de 12 anos, após suplementação com um acréscimo médio diário de 300mL de leite, durante 18 meses, sofreram um aumento significativo na densidade mineral e conteúdo ósseo, no entanto, não apresentaram diferenças significativas no aumento em altura, apesar de encontrados maiores níveis de IGF-I nas raparigas que consumiram mais leite.<sup>(18)</sup>

Raparigas que consomem leite podem ser mais propensas a uma mais rápida maturação sexual<sup>(3)</sup> e a menarca antecipada já é conhecida como fator de risco de cancro da mama<sup>(3, 60)</sup>, assim como de doenças cardiovasculares<sup>(3, 61)</sup>.

Estudos de suplementação com leite, destinados a avaliar o efeito do seu consumo na mineralização óssea em raparigas com idade próxima da menarca, não têm encontrado efeitos na idade da menarca<sup>(3, 18, 43)</sup>.

Raparigas chinesas, de 10 anos, que receberam suplementos em leite, durante 2 anos, não tenderam a atingir a menarca mais cedo e, após 3 anos do fim da

intervenção, não foram registadas diferenças significativas na idade da menarca entre o grupo suplementado e o grupo controlo, sendo que 97% das raparigas já tinha atingido a menarca<sup>(19)</sup>. Segundo o NHANES de 1999-2004, há algumas evidências no sentido de uma maior ingestão de leite levar a um aumento do risco da menarca antecipada ou a uma menor idade da menarca. Raparigas no 2º tercil de ingestão de leite tiveram um menor risco de menarca antecipada do que as que estavam no maior tercil de ingestão. Esta associação foi reforçada após ajustes para altura, assim como para o cálcio total e gordura dos laticínios. Deste modo, a relação do leite com a antecipação da menarca não é mediada por associações entre consumo de leite e altura na infância ou ingestão de cálcio ou gorduras dos laticínios, contrariamente ao que outros estudos sugerem<sup>(18)</sup>.

A maioria dos estudos mencionados são provenientes dos EUA, que como já foi referido, realiza fortificação do seu leite com vitamina D, por isso não se consegue aferir até que ponto este fator interferirá nos resultados. Adicionalmente, é importante ter em conta, para além das variáveis habitualmente controladas, a idade óssea, pois esta indica-nos a verdadeira fase de maturação do adolescente.

### **Análise Crítica e Conclusões**

O consumo de leite nas fases de crescimento do ciclo de vida tem potencial para afetar a fisiologia da vida adulta, uma vez que as trajetórias de crescimento e a maturação sexual têm impacto na função biológica dos adultos. Indivíduos que consomem leite durante a infância podem estar sujeitos a mudanças ao longo do ciclo de vida, como crescimento acelerado em altura para a idade, maior tamanho corporal em adultos e uma possível maturação sexual antecipada nas raparigas<sup>(3)</sup>. Os estudos realizados para aferir os efeitos do consumo de leite no crescimento nas diferentes fases do ciclo de vida têm obtido resultados contraditórios, com

fortes evidências a favor de efeitos positivos nos primeiros anos de vida e na adolescência e associações mais fracas dos 5 aos 11 anos. Estudos que não controlam a energia, as proteínas e o cálcio podem encontrar associações entre leite e crescimento que não sejam relacionadas com as propriedades “especiais” do leite, mas sim com nutrientes acessíveis noutros alimentos.

A relação entre o risco e progressão de cancro e a ingestão de leite e/ou dos seus constituintes bioativos (como cálcio e vitamina D, por exemplo) tem sido alvo de diversos estudos. O cancro resulta de eventos genéticos e epigenéticos ao longo do tempo, por isso demonstrar os efeitos de um alimento na sua etiologia é deveras complexo.<sup>(54)</sup> A questão que se tem colocado é se o consumo de uma substância promotora de crescimento de outras espécies, fundamentalmente durante a infância, altera o processo de maturação e crescimento humano. No entanto, esta questão será mais urgente que os efeitos dos milhares de novos produtos constantemente lançados no mercado e que a maioria das vezes não são testados em humanos a longo-prazo? Somos os únicos a consumir leite após o desmame, mas também somos os únicos seres racionais e é inquestionável a riqueza nutricional do leite, sendo a sua excelente relação custo/qualidade de grande valia na satisfação das nossas necessidades<sup>(62)</sup>. As consequências do consumo contínuo de leite ao longo do ciclo de vida não são de todo conhecidas, e o momento, duração, quantidade consumida, assim como a sua relação com outros componentes da dieta são de extrema relevância para a difícil avaliação das mesmas.

## **Agradecimentos**

- A Deus, meu companheiro de todas as horas.
- Ao meu amigo Jorge Macedo, ao Dr. José Maria Costa e ao professor Carlos Assunção, por me terem feito refletir sobre o tema.
- Ao Dr. Pedro Carvalho pela orientação, disponibilidade e pelas excelentes críticas construtivas à minha revisão temática.
- A todos os meus professores, pelos conhecimentos transmitidos.
- À minha mãe, pelo amor, incansável dedicação, constante motivação e exemplo.
- Ao meu pai, irmão, António Matos e restante família pelo amor, paciência e apoio.
- Aos meus amigos Eva Machanisse, Sofia Costa, Susana Monteiro, Maria João Queirós, André Vila Verde, André Fernandes, Filipe Meireles, pela incansável energia positiva transmitida.
- À professora Teresa Silva, pela disponibilidade incondicional.
- À minha sócia e amiga Raquel Silva, por me motivar e inspirar ao longo de toda a licenciatura.

## Referências Bibliográficas

1. The Secret History of Milk. ACRES USA, A Voice For Eco-Agriculture. 2004.
2. Holmes RP, Holly, J.M.P., and Soothill, P.W. Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-2 and -3 and fetal growth. *Human Reproduction*. 1999; 14(7):1879-984.
3. Wiley AS. Cow Milk Consumption, Insulin-Like Growth Factor-I, and Human Biology: A life History Approach. *American Journal of Human Biology*. 2012; 24:130 - 38.
4. Thorsdottir IT, A.V. . Milk and Milk Products in Human Nutrition In: Clemens RA HO, Michaelsen KF editor. *Whole Cow's Milk in Early Life Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*; 2011. p. 29-40.
5. Savaiano D. Milk and Milk Products in Human Nutrition. In: Clemens RA HO, Michaelsen KF, editor. *Lactose Intolerance: An Unnecessary Risk for Low Bone Density Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*. p. 161-71.
6. FAO. *The State of Food Insecurity in the World*. 2005.
7. Prentice A. Milk and Milk Products in Human Nutrition In: Clemens RA HO, Michaelsen KF, editor. *Milk Intake, Calcium and Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Effects on Maternal, Fetal and Infant Bone in Low- and High-Income Countries Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*; 2011. p. 1-15.
8. Mølgaard CL, A. ; Arnberg, K. ; Michaelsen, K.F. . Milk and Milk Products in Human Nutrition In: Clemens RA HO, Michaelsen KF, editor. *Milk and Growth in Children: Effects of Whey and Casein. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*; 2011. p. 67-78.
9. Martin RMH, J.M.P. ; Gunnell, D. Milk and Milk Products in Human Nutrition In: Clemens RA HO, Michaelsen KF, editor. *Milk and Linear Growth: Programming of the IGF-I Axis and Implication for Health in Adulthood Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*; 2011. p. 79-97.
10. Giovannucci E, Pollak, M., Liu, Y., Platz, E.A., Majeed, N., Rimm, E.B., and Willett, W.C. Nutritional Predictors of Insulin-like Growth Factor I and Their Relationships to Cancer in Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12:84-89.
11. Thissen JP, Ketelslegers, J. M., and Underwood, L. E. . Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*. 1994; 15:80-101.
12. Devine A, Rosen, C., Mohan, S., Baylink, D., and Prince, R. L. . Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68:200-06.
13. Heaney RP, McCarron, D. A., Dawson-Hughes, B., Oparil, S., Berga, S. L., Stern, J. S., Barr, S. I., and Rosen, C. J. . Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99:1228–33.
14. Holmes MD, Pollak, M. N., Willett, W. C., and Hankinson, S. E. . Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. . *Cancer Epidemiol Biomark Prev*,. 2002; 11:852-61.
15. Green J, Cairns, B.J., Casabonne, D., Wright, F.L., Reeves, G., Beral, V. and for the Million Women Study collaborators. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12(8):785-94.
16. Gunnell D, Okasha, M., Smith, G.D., Oliver, S.E., Sandhu, J. and Holly, J.M.P. Height, Leg Length, and Cancer Risk: A Systematic Review. *Epidemiologic Reviews*. 2001; 23
17. Hoppe C, Udam, T.R., Lauritzen, L., Mølgaard, C, Juul, A., and Michaelsen, K. F. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:447-52.
18. Cadogan J, Eastell, R., Jones, N., Barker, M.E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315:1255-60.
19. Zhu K, Zhang, Q., Foo, L.H., Trube, A., Ma, G., Hu, X., Du, X., Cowell, C.T., Fraser, D.R. and Heather Greenfield. Growth, bone mass, and vitamin D status of Chinese adolescent girls 3 y after withdrawal of milk supplementation. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:714-21.
20. Mannion CA, Gray-Donald, K., Koski, K.G. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ*. 2006
21. Xue F, Willett, W.C., Rosner, B.A., Forman, M.R. and Michels, K.B. Parental characteristics as predictors of birthweight. 2008; 23:168-77.
22. Heppel D, van Dam, RM, Willemsen SP, den Breeijen H, Raat H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Maternal milk consumption, fetal growth, and the risks of neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:501-09.

23. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Milk consumption during pregnancy and infant birthweight. *Acta Paediatr.* 2004; 93:1474-8.
24. Rao S, Kanade, A.N., Joshi, S.R, Yajnik, C.S. Community-specific modifications are essential for objective assessment of maternal dietary intake--Pune Maternal Nutrition Study. 2009; 12 (9):1470-6.
25. Olsen SF, Halldorsson, T.I., Willett, W.C., Knudsen, V.K., Gillman, M.W., Mikkelsen, T.B., Olsen, J. and The NUTRIX Consortium. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1104 - 10.
26. Godfrey K, Robinson, S., Barker, D.J.P., Osmond, C., Cox, V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ.* 1996; 312:410-4.
27. Liu L H, J.E, Evans, P.C. et. al. Maternal insulin-like growth factor-I infusion alters fetoplacental carbohydrate and protein metabolism in pregnant sheep. *Endocrinology.* 1994; 135:895-900.
28. Holmes R, Montemagno, R., Jones, J. et. al. Fetal and maternal plasma levels of insulin-like growth factors and binding proteins in pregnancies with appropriately growth retarded fetuses. *Early HumDev.* 1997; 49:7-17.
29. Imdad A. and Bhutta ZA. Effects of Calcium Supplementation During Pregnancy on Maternal, Fetal and Birth Outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2012; 26:138-52.
30. Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic: a Forgotten Hormone Important for Health. *Public Health Reviews.* 32:267-83.
31. Freeman V, Hof, M. V.; Haschke, F., Euro-Growth Study Group. Patterns of Milk and Food Intake in Infants From Birth to Age 36 Months: The Euro-Growth Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2000; 31:S76-S85.
32. Michaelsen KFN, A.-L.H. ; Roos, N. ; Friis, H. ; Mølgaard, C. . Milk and Milk Products in Human Nutrition In: Clemens RA HO, Michaelsen KF editor. *Cow's Milk in Treatment of Moderate and Severe Undernutrition in Low-Income Countries.* Nestlé Nutr Inst Workshop Ser *Pediatr Program*; 2011. p. 99-111.
33. Chellakooty M, Juul, A., Boisen, K.A., Damgaard, I.N., Kai, C.M., Schmidt, I.M, Petersen, J.H., Skakkebaek, N.E. and Main, K.M. A Prospective Study of Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 in 942 Healthy Infants: Associations with Birth Weight, Gender, Growth Velocity, and Breastfeeding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(3):820–26.
34. ONG K, KRATZSCH, J., KIESS, W., DUNGER, D. AND THE ALSPAC STUDY TEAM. Circulating IGF-I Levels in Childhood Are Related to Both Current Body Composition and Early Postnatal Growth Rate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(3):1041-44.
35. Michaelsen KF PS, Greisen G, Thomsen BL. Weight, length, head circumference, and growth velocity in a longitudinal study of Danish infants. *Dan Med Bull.* 1994; 41(5):577-85.
36. Ho KY, Veldhuis, J. D., Johnson, M. L., Furlanetto, R., Evans, W. S., Alberti, K. G., and Thorner, M. O. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. . *J Clin Investig.* 1988; 81:968–75.
37. Clemmons DR, Seek, M. M., and Underwood, L. E. . Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor 1 response to refeeding after fasting. *Metab Clin Exp.* 1985; 34:391-95.
38. Steinman H. Nutritional implications of food allergies. 2010; *S Afr J Clin Nutr.*
39. Leighton G, Clark ML. Milk Consumption and growth of school children. *Lancet.* 1929; 213:40-43.
40. Cook J, Irwig LM, Chinn S, Altman DG, Florey CduV. The influence of availability of free school milk on the height of children in England and Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1979; 33:171-6.
41. MALCOLM LA. Growth retardation in a New Guinea boarding school and its response to supplementary feeding. *Br J Nutr* 1970; 24:297-305.
42. Chen ST. Impact of a School Milk Programme on the Nutritional Status of School Children. *Asia Pac J Public Health.* 1989; 3:19-25.
43. Du X, Zhu, K., Trube, A., Zhang, Q., Ma, G., Hu, X., Fraser, D.R. and Greenfield, H. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing. *British Journal of Nutrition* 2004; 92:154-68.
44. Grillenberger M, Neumann, C.G., Murphy, S.P., Bwibo, N.O., van't Veer, P., Hautvast, J.G.A.J. and West, C.E. Food Supplements Have a Positive Impact on Weight Gain and the

- Addition of Animal Source Foods Increases Lean Body Mass of Kenyan Schoolchildren. *J Nutr* 2003; 133:3957S–64S.
45. Baker IA, Elwood, P.C., Hughes, J., Jones, M., Moore, F., Sweetnam, P.M. . A randomised controlled trial of the effect of the provision of free school milk on the growth of children. . *J Epidemiol Commun Health* 34:31–34 1980; 34:31-34.
  46. Lampl M, Johnston, F.E., Malcolm, L.A. . The effects of protein supplementation on the growth and skeletal maturation of New Guinean school children. *Ann Hum Biol.* 1978; 5:219-27.
  47. Takahashi E. Secular trend in milk consumption and growth in Japan. *Hum Biol* 1984; 56:427-37.
  48. Okada T. Effect of cow milk consumption on longitudinal height gain in children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1088-89.
  49. Chan GM, Hoffman, K., McMurry, M. . Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995; 126:551-56.
  50. Rogers I, Emmett, P, Gunnell, D, Dunger, D, Holly, J. . Milk as a food for growth? The insulin-like growth factors link. *Public Health Nutr Rep Int.* 2006; 9:359-63.
  51. Rona RJ, Chinn, S. School meals, school milk and height of primary school children in England and Scotland in the eighties. *J Epidemiol Commun Health* 1989; 43:66–71.
  52. Wiley AS. Does milk make children grow? Relationships between milk consumption and height in NHANES 1999–2002. . *Am J Hum Biol.* 2005; 17:425–41.
  53. Van der Pols JC, Bain, C.,Gunnell, D., Smith, G.D., Frobisher, C. and Martin, R.M. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1722-9.
  54. Rock CL. Milk and Milk Products in Human Nutrition. In: Clemens RA HO, Michaelsen KF editor. *Milk and the Risk and Progression of Cancer.* Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program; 2011. p. 173-85.
  55. Ma J, Giovannucci, E., Pollak, M., Chan, J.M., Gaziano, J.M., Willett, W., Stampfer, M.J. Milk Intake, Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I, and Risk of Colorectal Cancer in Men. *Journal of the National Cancer Institute.* 2001; 93
  56. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund, London; 2007.
  57. Berkey CS, Frazier, A.L., Gardner, J.D., Colditz, G.A. . Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 85:2400–09.
  58. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Muller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:744-52.
  59. Berkey CS, Colditz, G.A., Rockett, H.R.H., Frazier, A.L. and Willett, W. C. Dairy Consumption and Female Height Growth: Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(6):1881–7.
  60. Petridou E, Syrigou, E., Toupadaki, N., Zavitsanos ,X., Willett, W.C., Trichopoulos, D. . Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk. *Int J Cancer* 1996; 68:193-98.
  61. Lakshman R, Forouhi, N.G., Sharp, S.J., Luben, R., Bingham, S.A., Khaw, K-T, Wareham, N.J, Ong, K.K. . Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009.; 94:4953–60.
  62. Beber leite ajuda a controlar o peso? Público. 2012.