



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Marise Crivelli

Avaliação da saúde óssea em indivíduos obesos mórbidos

Rio de Janeiro

2013

Marise Crivelli

Avaliação da saúde óssea em indivíduos obesos mórbidos



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Flávia Fioruci Bezerra

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

C936 Crivelli, Marise.
Avaliação da saúde óssea em indivíduos obesos mórbidos/ Marise Crivelli. –
2013.
84 f.

Orientadora: Flávia Fioruci Bezerra.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição.

1. Obesidade mórbida – Teses. 2. Ossos – Doenças – Teses. 3. Nutrição –
Teses. I. Bezerra, Flávia Fioruci. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição. IV. Título.

es

CDU 612.752-056.257

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Assinatura

Data

Marise Crivelli

Avaliação da saúde óssea em indivíduos obesos mórbidos

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre , ao Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Flávia Fioruci Bezerra (Orientadora)
Instituto de Nutrição da UERJ

Prof^a. Dr^a. Maria Lucia Fleiuss de Farias
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof^a. Dr^a. Carla Maria Avesani
Instituto de Nutrição da UERJ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Alfredo (*in memoriam*) que sofreu pelas consequências da osteoporose e minha avó Clotilde (*in memoriam*), vítima das morbidades e preconceito decorrente da obesidade. A todas as pessoas que valorizam a própria vida e comemoram apesar da dimensão dos obstáculos a serem vencidos.

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe do serviço de Reumatologia do Hospital Pedro Ernesto, que me aceitou como colaboradora e, especialmente ao Dr. Geraldo Castelar ao ter me encaminhado para o Instituto de Nutrição da UERJ.

A minha orientadora por aceitar a tarefa de me orientar e pelos ensinamentos fornecidos que foram fundamentais para a execução do meu trabalho.

A minha amiga Ana Cristina Anecchini Guimarães pelo carinho e apoio.

Agradeço a todos os professores da INU pela contribuição no desenvolvimento do meu aprendizado.

As amigas Fernanda Streit e Pilar Matarazis, que me acompanharam neste processo de aprendizado e também pelos momentos de descontração.

A toda a equipe da cirurgia geral do HNMD que contribuíram de forma significativa para a execução do meu trabalho, especialmente Dr. Igor e Dr. Amin.

A toda a equipe do Serviço de Reumatologia do HNMD, Dr. Ronaldo Baptista pelos conselhos, sugestões e incentivo, Dr. Bohrer e Dr. Carlos, pelo incentivo e especialmente Dra. Tatiana, que me deu todo o apoio para que o meu projeto pudesse ser realizado no hospital. Muito obrigado a todos vocês!

Aos sargentos Cleydson, Luiz, Freire e Vasconcelos e as secretárias Vânia, Sueli e Fabiane pela colaboração durante o atendimento dos voluntários no HNMD.

Aos meus pais que amo e admiro. Obrigada pelo apoio e incentivo desde o primeiro momento em que decidi investir na vida acadêmica. Ao meu irmão Alfredo, minha cunhada Denise e meus três sobrinhos queridos Marcello, Gabriel e Isabella pela compreensão nos momentos de ausência do convívio em família.

Aos amores da minha vida, minhas filhas Beatriz e Luisa pela paciência e compreensão nos momentos de ausência. Aos meus queridos enteados Flávia e Paulo pelo apoio e carinho.

Ao Cesar, meu grande amor. Obrigada pelo incentivo, apoio, compreensão e paciência pois foram vários finais de semana e feriados dedicados ao estudo.

Aos participantes do meu estudo que colaboraram diretamente com o meu trabalho e me ajudaram a entender mais um pouco sobre alta complexidade que é a obesidade.

A minha querida psicanalista Regina de La Rocque que me incentivou para a realização deste trabalho.

Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.

Clarice Lispector

RESUMO

CRIVELLI, Marise. *Avaliação da massa óssea em indivíduos obesos mórbidos*. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Estudos recentes têm sugerido que a massa gorda não exerce efeito protetor sobre a massa óssea em populações heterogêneas. No entanto, pouco se sabe sobre este efeito em indivíduos obesos mórbidos. Alguns dos mecanismos propostos para explicar o potencial efeito negativo da massa gorda sobre a massa óssea sustentam a hipótese de que indivíduos obesos mórbidos possam constituir um grupo particularmente susceptível à perda óssea. As informações nesse grupo são no entanto escassas, em parte devido a limitações metodológicas da primeira geração dos densitômetros por Absorciometria por Dupla Emissão de Raios X (DXA) para avaliação da massa óssea destes indivíduos. Neste estudo utilizamos o equipamento DXA mais recente, que é capaz de avaliar maior área e massa corporal total, permitindo uma avaliação mais adequada. O objetivo deste estudo foi avaliar a saúde óssea de indivíduos obesos mórbidos subdivididos em função do sexo e período fisiológico. três grupos: homens, mulheres na menacme e mulheres na pós menopausa. Participaram do estudo 72 indivíduos obesos mórbidos ($IMC > 40 \text{ kg/cm}^2$), divididos em três grupos: mulheres na menacme ($n=37$), mulheres na pós- menopausa ($n=22$) e homens ($n=13$). A composição corporal e a área, conteúdo (CMO) e densidade (DMO) mineral óssea total e de sítios específicos (coluna lombar, fêmur proximal e antebraço) foram avaliados por DXA (LUNAR- iDXA). Foram realizadas medidas antropométricas e exames bioquímicos do metabolismo ósseo. A comparação entre os grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA) seguida pelo pós-teste de Fischer (LSD). As associações entre as variáveis estudadas foram avaliadas por correlação de Pearson e por correlação parcial. Foi utilizado nível de significância de 95%. Os participantes do estudo apresentaram, em média, valores de T e Z score adequados em todos os sítios estudados. Tal como na população geral, os homens apresentaram maior CMO e maior área óssea ($P < 0,001$) que as mulheres na menacme e na pós-menopausa em todos os sítios avaliados. No entanto, os homens apresentaram menor Z- score na coluna lombar, no fêmur total e no antebraço ($P < 0,05$). Diferente do esperado, não observamos diferença significativa entre as mulheres na menacme e mulheres na pós-menopausa em nenhum parâmetro ósseo avaliado. Em média, as concentrações de 25-hidroxivitaminaD [25(OH)D], Paratormônio (PTH), Osteocalcina e Telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTx) estavam adequadas e não houve diferença entre os grupos estudados. Considerando os 3 grupos em conjunto, vários parâmetros ósseos apresentaram correlação positiva ($r > 0,30$, $P < 0,05$) com a gordura corporal total. Após ajuste pela massa corporal total (correlação parcial), a gordura corporal total (kg) passou a apresentar correlação negativa com a área óssea de corpo total ($P < 0,001$; $r = -0,51$), de coluna lombar ($P < 0,01$; $r = -0,40$) e de fêmur total ($P < 0,001$; $r = -0,57$), e com o CMO total ($P < 0,001$; $r = -0,51$) e de fêmur total ($P < 0,001$; $r = -0,47$). Quando os grupos foram avaliados separadamente, apenas nas mulheres na pós-menopausa foram observadas associações negativas entre massa gorda (kg) e a área, conteúdo mineral ósseo (CMO) e densidade mineral óssea (DMO) de fêmur total ($r < -0,47$; $P < 0,05$). Nossos resultados sugerem que, descontado o efeito da massa corporal, a gordura parece influenciar negativamente a massa óssea, especialmente nas mulheres na pós-menopausa. No entanto, não havendo evidência de inadequação da massa óssea nos pacientes estudados, é possível que o efeito mecânico benéfico da massa corporal sobre a massa óssea tenha sido capaz de se sobrepôr ao efeito prejudicial da gordura sobre a mesma.

Palavras-chave: DXA. Massa Óssea. Obesidade Mórbida.

ABSTRACT

CRIVELLI, Marise. *Bone mass assesement in morbidly obesity individuals*. 2013. 84 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Recent studies suggest that body fat may not exert a beneficial effect on bone mass in heterogeneous populations. However, little is known about this effect in morbidly obese individuals. Some of the proposed mechanisms to explain the potential negative effect of fat on bone mass support the hypothesis that morbidly obese individuals are particularly susceptible to bone loss. The scarce of information in this group may be, at least in part, explained by methodological limitations due to the use of the first generation of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) equipment. In the present study, we used a recent DXA equipment that is able to assess individuals with higher body area and total body mass, allowing a more adequate evaluation. The aim of this study was to evaluate bone health of morbidly obese individuals grouped by sex and physiologic period. Seventy-two morbidly obese ($BMI > 40 \text{ Kg/cm}^2$) individuals participated in the study and were divided into 3 groups: premenopausal women ($n=37$), postmenopausal women ($n=22$) and men ($n=13$). Body composition and bone area, mineral content (BMC) and mineral density (BMD) of total body and specific sites (lumbar spine, proximal femur and forearm) were evaluated by DXA (LUNAR- iDXA). Anthropometric and biochemical measurements were also assessed. Comparisons between groups were conducted using one way analysis of variance (ANOVA) followed by Fischer's post hoc test. Associations among variables were evaluated by Pearson's correlation analysis and by partial correlation. Significance level of 95% was adopted. Mean T- and Z- score values were adequate in all evaluated bone sites. As frequently observed in general population, men had higher BMC and higher bone area ($P < 0.001$) than pre and postmenopausal women in all evaluated sites. However, men had lower Z- scores at lumbar spine, total femur and forearm ($P < 0.05$) compared to both female groups. Contrary to our expectation, no significant differences in any evaluated bone parameter was observed between pre and post menopausal women. Mean serum concentrations of 25-hydroxivitamin D [25(OH)D], parathormone (PTH), osteocalcin(OC), and carboxiterminal telopeptide of type 1 collagen (CTx) were adequate with no significantly different between groups. Considering all 3 groups together, several bone parameters were found to be positively correlated ($r > 0.30$, $P < 0.05$) with total body fat. After adjusting for total body mass (partial correlation), total body fat (kg) was negatively correlated with bone area at total body ($P < 0.001$; $r = -0.51$), lumbar spine ($P < 0.01$; $r = -0.40$) and total femur ($P < 0.001$; $r = -0.57$), and also negatively correlated with BMC at total body ($P < 0.001$; $r = -0.51$) and total femur ($P < 0.001$; $r = -0.47$). When groups were evaluated separately, negative associations between fat mass (kg) and total femur bone area, CMO and BMD ($r < -0.47$; $P < 0.05$) were observed only in the group of postmenopausal women. Our results suggest that, after adjusting for the effect of total body mass, body fat appears to exert a negative influence on bone mass, especially in postmenopausal women. However, as no evidence of inadequate bone mass was observed in the studied individuals, it is possible that the beneficial mechanical effect of total body mass on bone mass has been able to overcome the detrimental effect of fat on bone.

Keywords: DXA, bone mass, morbid obesity

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Principais métodos utilizados na avaliação da composição corporal	26
Quadro 2 –	Limites de medidas nos diferentes modelos de equipamentos DXA	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	População estudada.....	35
Figura 2 –	Z-score dos sítios avaliados nas mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens.....	43
Figura 3 –	Concentrações séricas de vitamina D dos indivíduos estudados.....	45
Figura 4 –	Associações entre massa gorda e massa óssea de corpo inteiro.....	48
Figura 5 –	Associações entre massa gorda e massa óssea de coluna lombar.....	49
Figura 6 –	Associações entre massa gorda e massa óssea de fêmur total.....	50
Figura 7 –	Associações entre massa gorda e massa óssea de colo do fêmur.....	51
Figura 8 –	Associações entre massa gorda e massa óssea de rádio 33%.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características gerais dos indivíduos estudados.....	41
Tabela 2 –	Composição corporal nos grupos de indivíduos obesos estudados.....	42
Tabela 3 –	Parâmetros ósseos avaliados nos grupos de indivíduos obesos estudados.	44
Tabela 4 –	Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo nos grupos estudados.....	46
Tabela 5 –	Marcadores bioquímicos gerais nos grupos estudados	47
Tabela 6 –	Coefficientes de correlação entre massa gorda e parâmetros ósseos avaliados após ajuste pela massa corporal total.....	53
Tabela 7 –	Coefficientes de correlação entre massa gorda total e parâmetros ósseos antes e após ajuste pela massa corporal total por grupo de obesos estudado.....	55
Tabela 8–	Coefficientes de correlação entre massa gorda de tronco e parâmetros ósseos antes e após ajuste pela massa corporal total por grupo de obesos estudado.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) ₂ D	1,25 dihidroxi-vitamina D
25(OH)D	25 hidroxí-vitamina D
CMO	Conteúdo mineral ósseo
CTx	Telo-peptídeo de colágeno tipo I carboxi terminal
DMO	Densidade mineral óssea
DPD	Deoxipiridinolina
DXA	Absorciometria de dupla emissão de raios X
ELISA	Imunoensaio enzimático competitivo
FAO	Fosfatase alcalina de origem óssea
GH	Hormônio de crescimento
HNMD	Hospital Naval Marcílio Dias
HR-pQCT	Tomografia Computadorizada Quantitativa de alta resolução
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
IGF-I	Fator de crescimento tipo I semelhante à insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
INU	Instituto de Nutrição
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica
LIAN	Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
MLG	Massa livre de gordura
NTx	Telo-peptídeo de colágeno tipo I amino terminal
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial de Saúde

PTH	Hormônio da paratireóide
PICP	Peptídeos carboxi terminal de pro-colágeno tipo I
PINP	Peptídeos amino terminal de pro-colágeno tipo I
pQCT	Tomografia computdorizada periférica
PYD	Piridinolina
QCT	Tomografia computadorizada quantitativa
QUS	Ultrassonografia quantitativa
RNM	Ressonância Magnética
SBDENS	Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1	Tecido ósseo	16
1.1.1	<u>Composição e estrutura</u>	16
1.1.2	<u>Metabolismo</u>	17
1.2	Avaliação da massa óssea	20
1.2.1	<u>Marcadores bioquímicos de remodelação</u>	20
1.2.2	<u>Métodos de imagem</u>	21
1.2.2.1	Radiografia Simples.....	21
1.2.2.2	Ultrassonografia Quantitativa (QUS).....	22
1.2.2.3	Tomografia computadorizada quantitativa (QCT).....	22
1.2.2.4	Tomografia computadorizada periférica (pQCT).....	23
1.2.2.5	Tomografia Computadorizada Quantitativa de alta resolução (HR-pQCT).....	23
1.2.2.6	Ressonância Magnética (RNM).....	23
1.2.2.7	Absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA).....	24
1.3	Fatores que influenciam a massa óssea	27
1.3.1	<u>Genéticos</u>	27
1.3.2	<u>Fisiológicos</u>	27
1.3.3	<u>Ambientais</u>	28
1.4	Inter-relação tecido ósseo e tecido adiposo	29
2	OBJETIVOS	33
3	MÉTODOS	34
3.1	Voluntários	34
3.2	Avaliação antropométrica	35
3.2.1	Perímetro do Braço	35
3.2.2	Perímetro da Cintura (PC)	36
3.2.3	Perímetro do Quadril (PQ)	36

3.3	Avaliação da massa óssea e da composição corporal.....	37
3.4	Avaliação bioquímica.....	39
3.5	Análise estatística.....	39
4	RESULTADOS.....	40
5	DISCUSSÃO.....	57
5.1	Características Gerais da População Estudada.....	57
5.2	Composição Corporal.....	58
5.3	Marcadores do Metabolismo Ósseo e Exames Bioquímicos Gerais.....	59
5.4	Massa Óssea.....	61
5.5	Relação entre Massa Óssea e Massa Gorda.....	63
6	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICE A –Termo de consentimento livre e esclarecido.....	78
	APÊNDICE B –Questionário para a coleta de dados dos voluntários.....	79
	APÊNDICE C –Anamnese de densitometria óssea.....	83
	ANEXO A –Aprovação pelo Comitê de Ética.....	84

INTRODUÇÃO

A obesidade e a osteoporose vêm sendo consideradas as duas principais epidemias do mundo moderno. Estima-se que um bilhão de pessoas no mundo apresente sobrepeso, dos quais cerca de 400 milhões são considerados obesos, tomando como base o IMC superior a 30 kg/m² (Kelly *et al.*, 2008). Quanto à osteoporose, caracterizada pela fragilidade esquelética excessiva, a estimativa é de que cerca de 30-50 % das mulheres e 13-30% dos homens sofrerão fraturas decorrentes da osteoporose ao longo da vida (Johnell e Kanis, 2005). Embora aparentemente não relacionadas, estudos recentes sugerem que essas duas doenças de alta complexidade possuem similaridades em sua fisiopatologia e compartilhem fatores genéticos e ambientais a elas relacionados (Zhao *et al.* 2007; Zhao *et al.*, 2008; Cao *et al.*, 2011).

Diversos estudos epidemiológicos observaram associação positiva entre a massa gorda e a massa óssea de homens e mulheres (Reidet *et al.*, 1992; Khosla *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1997; Douchi *et al.*, 2000). Em geral, esses estudos sugerem que a maior DMO observada em obesos pode ser atribuída à ação mecânica do peso sobre os ossos, que por sua vez resulta em estímulo para formação óssea. Por outro lado, estudos mais recentes questionam o possível efeito benéfico da massa gorda sobre a massa óssea uma vez que a associação positiva entre esses componentes deixa de existir quando a massa corporal total ou índice de massa corporal do indivíduo é utilizado como variável de ajuste (Janicka *et al.*, 2007; Zhao *et al.*, 2007; Moayyeri *et al.*, 2011), sugerindo que a massa gorda não exerce efeito protetor sobre a massa óssea podendo seu excesso ser até mesmo prejudicial (Moayyeri *et al.*, 2011).

Esses estudos têm sido realizados em populações saudáveis e com composição corporal bastante heterogênea. Pouco se sabe sobre a relação entre a massa gorda e a massa óssea em uma situação de obesidade extrema. É possível que obesos mórbidos constituam um grupo particularmente susceptível a prejuízos da massa óssea como consequência de alterações hormonais e metabólicas em resposta ao excesso de tecido gorduroso (Zhao *et al.*, 2008). Parte da escassez de dados nesta população se deve às limitações metodológicas para avaliação da massa óssea de pacientes obesos mórbidos, usualmente realizados apenas em sítios periféricos. Atualmente, os equipamentos de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), considerado o método de referência para avaliação da massa óssea, são capazes de realizar a varredura em

pacientes de maior área e massa corporal total, permitindo uma avaliação mais completa e adequada de pacientes obesos mórbidos.

Cabe ressaltar que a massa óssea é apenas um dos componentes que determinam a saúde óssea. O perfil hormonal e de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo também são importantes na avaliação do risco de fragilidade óssea. O presente trabalho tem como proposta a avaliação da saúde óssea de um grupo de obesos mórbidos a partir da determinação da adequação da massa óssea, de sua relação com a massa gorda e da avaliação de indicadores bioquímicos do metabolismo ósseo.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Tecido Ósseo

1.1.1 Composição e Estrutura

O osso é um tecido conjuntivo especializado, mineralizado e metabolicamente ativo, que, em conjunto com a cartilagem, compõe o sistema músculo esquelético. Possui funções de suporte para os músculos e sustentação do corpo, proteção dos órgãos vitais e da medula óssea, sendo o principal local de reserva de íons cálcio e o mais importante regulador sistêmico deste mineral no organismo.

A forma do osso é variada e se adaptada às funções que exerce no organismo, sendo constituído por uma estrutura interna, trabecular, e outra externa, cortical. O osso cortical e o trabecular são constituídos pelas mesmas células e mesmos elementos da matriz, mas apresentam diferenças estruturais e funcionais. Aproximadamente 80 a 90% do volume de osso cortical e 15 a 25% do osso trabecular são calcificados, sendo o seu volume ocupado principalmente pela medula óssea, por vasos sanguíneos e por tecido conjuntivo. A diferença funcional é consequência desta diferença estrutural. O osso cortical tem principalmente as funções mecânicas e de proteção e o osso trabecular, a função metabólica (Baron, 1993).

O tecido ósseo é formado por uma matriz proteica, uma fração mineral e células. Cerca de 90% da matriz proteica são constituídas por colágeno (colágeno tipo 1 contendo ligações cruzadas de C e N-telopeptídeos) e 10% por outras proteínas não-colagenosas, dentre elas a osteocalcina, osteonectina, fibronectina e a osteopontina (Lazaretti e Saraiva, 2002). A fração mineral do osso é formada principalmente por cristais de hidroxiapatita, compostos por 37 a 40% de cálcio, 50 a 58% de fosfato e 2 a 8% de carbonato. Esta fração representa um depósito de 99% do cálcio corporal e 80% do fósforo total (Termine, 1993).

O tecido ósseo é formado por três tipos de células: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Tanto os osteoblastos como os osteócitos são derivados da célula mesenquimal. Apesar de se inter-relacionarem, estas células diferem de função. Os osteoblastos sintetizam matriz óssea. O osteócito é o osteoblasto maduro que parou de secretar matéria orgânica, estando localizado em cavidades ou lacunas dentro da matriz

óssea e desempenhando um papel fundamental na manutenção da sua integridade. Os osteoclastos, formados por células multinucleadas, têm sua origem nos macrófagos e são responsáveis pela reabsorção óssea (Baron, 1993).

1.1.2 Metabolismo

Os processos de formação e de reabsorção óssea (remodelação) ocorrem de forma acoplada e inter-relacionada. Se houver desequilíbrio deste processo, com predomínio de uma fase sobre a outra, teremos como resultado ganho ou perda da massa óssea. Estima-se que a fase de reabsorção óssea aconteça em torno de duas semanas, enquanto a de formação tenha duração de cerca de três meses (Heaney, 2003). Estas fases podem compreender:

- Quiescência, na qual as células de revestimento encontram-se em repouso;
- Ativação, quando as células de revestimento são retraídas, permitindo que a superfície óssea fique exposta à circulação sanguínea;
- Reabsorção ou mobilização, quando, uma vez expostos, os osteoclastos se aderem à superfície da matriz óssea, iniciando a reabsorção (Heaney, 2003);
- Reversão, quando, após apoptose dos osteoclastos, os osteoblastos ocupam a cavidade óssea, dando início à formação óssea, com estímulo para a produção de colágeno tipo I e para a mineralização da matriz proteica, também conhecida como osteóide (Vieira, 1999).

A distribuição de cada tipo de célula óssea e sua função varia com o tipo de osso, com a idade do indivíduo ou com alterações patológicas. Os principais responsáveis pela regulação da atividade das células ósseas são os hormônios envolvidos no metabolismo ósseo e do cálcio, principalmente o hormônio da paratireóide (PTH) e a 1,25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D] e a calcitonina. Outros hormônios e fatores locais tais como estrogênio, hormônios tireoideanos, glicocorticóides e fator de crescimento tipo 1 semelhante à insulina (IGF-I) também apresentam um papel regulatório do metabolismo ósseo de grande importância (Venken, 2008).

A secreção do PTH ocorre em resposta a necessidades de cálcio do organismo. Para manutenção da homeostase de cálcio, caso a concentração de cálcio sanguíneo esteja diminuída, a resposta do PTH é elevar a reabsorção renal de cálcio e acelerar a conversão do 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] em 1,25-dihidroxicolecalciferol

[1,25(OH)₂D - forma ativa da vitamina D], principalmente nos rins, aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. O PTH possui ainda, papel determinante na remodelação óssea e sua elevação na corrente sanguínea aumenta a atividade osteoclástica. Além disso, tem efeito complexo na formação óssea, podendo estimular a síntese do colágeno na matriz óssea (Canalis, 1989). O efeito anabólico do PTH parece ser mediado pela síntese de IGF1 (*insulin-like growth factor*). Por meio de análises histomorfométricas e bioquímicas, observou-se que o IGF1 potencializa a síntese do colágeno e da matriz óssea, estimulando a replicação dos osteoblastos e modulando sua diferenciação, além de diminuir a degradação do colágeno. (McCarthy, 1990).

As funções clássicas da 1,25(OH)₂D envolvem a regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. Quando os níveis séricos de cálcio diminuem, o PTH estimula a atividade da enzima 1 α -hidroxilase no rim. Como resultado a síntese de 1,25(OH)₂D é aumentada, favorecendo a absorção intestinal de cálcio. Além disso, a 1,25(OH)₂D estimula a retenção renal de cálcio e, simultaneamente, com o PTH, eleva a reabsorção óssea liberando mais íons cálcio para a corrente sanguínea. Em nível molecular, a 1,25(OH)₂D altera a expressão de genes dos osteoblastos e da síntese da matriz proteica que regulam a mineralização óssea e são essenciais para o crescimento ósseo (Faibish e Boskey, 2005). A 1,25(OH)₂D pode também diretamente estimular a ativação dos osteoclastos pela indução do ativador do ligante do receptor do fator nuclear Kappa B (RANKL), ativando a reabsorção óssea, fundamental para a remodelação óssea e crescimento esquelético (Faibish e Boskey, 2005). Desta forma, a 1,25(OH)₂D pode manter a homeostase de cálcio mesmo quando este mineral encontra-se deficiente no organismo (Kimball *et al.*, 2008).

A calcitonina é secretada para suprimir a atividade reabsortiva osteoclástica, reduzindo a liberação de cálcio dos ossos. Participa, portanto, da homeostase do osso, mantendo normais os níveis de cálcio sérico (Heaney, 2003).

Os estrogênios são hormônios importantes na maturação do esqueleto e no crescimento do indivíduo. Experimentos *in vivo* demonstraram que o mecanismo central pelo qual os estrogênios exercem seu efeito no osso é via TGF β (*transforming growth factor β*) que media a produção de TNF (*tumor necrosis factor*) pelas células T. A deficiência de estrogênio resulta em uma não inibição das células T resultando em um aumento súbito do TNF que por sua vez, estimula a produção das citocinas ativadoras de osteoclastos tais como a IL1 e IL6. Os estrogênios também exercem um efeito anabólico direto nos osteoblastos e limitam a sobrevivência dos osteoclastos pela indução de

sua apoptose (Allori *et al*, 2008).

O hormônio tireoidiano (tiroxina) é essencial para a formação do esqueleto e continua exercendo um papel importante sobre o metabolismo ósseo ao longo da vida. A tiroxina estimula indiretamente a reabsorção osteoclástica por estímulo da produção de fatores osteoclastogênicos (IL6, prostaglandinas e RANKL) pelos osteoblastos. A tiroxina também regula positivamente a expressão do FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor*) tanto nos osteoblastos como nos osteoclastos o que resulta em proliferação de ambos tipos celulares (Allori *et al*, 2008).

Diversos estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* confirmaram o papel do GH no metabolismo ósseo. O GH estimula a proliferação e diferenciação dos osteoblastos *in vitro* e aumenta a síntese do colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina, que são produtos dos osteoblastos. Receptores de GH foram encontrados em cultura de osteoblastos de ratos e humanos, porém muitas das suas ações são mediadas pela produção local parácrina ou autócrina de IGF-1. Aparentemente, o GH age na diferenciação das células mais primitivas (progenitores dos osteoblastos) e sua ação nos osteoblastos maduros se faz através do IGF-1. Além disso, o GH pode estimular os precursores dos osteoclastos, aumentando sua diferenciação e ativação. O sistema de regulação do eixo GH/IGF-1, que inclui ações endócrinas, parácrinas e autócrinas do IGF-1, está envolvido em determinar a espessura óssea, comprimento, densidade e arquitetura do esqueleto maduro. Adultos com deficiência de GH têm um risco três vezes maior de fraturas, denotando a importância do sistema hormônio de crescimento/IGF-1 no metabolismo ósseo. O IGF-1 é um polipeptídeo presente na circulação sistêmica, produzido no fígado, e secundariamente por vários tecidos, incluindo o tecido ósseo. O esqueleto é o maior depósito extravascular de IGF-1, o qual exerce funções importantes como diferenciação, maturação e recrutamento de osteoblastos. A diminuição do IGF-1 com o envelhecimento, associada à perda óssea idade-dependente, sugere uma relação entre o eixo GH/IGF-1 e massa óssea (Allori *et al*, 2008).

Os glicocorticoides estimulam a reabsorção óssea *in vivo*, possivelmente devido ao decréscimo da absorção do cálcio, com subsequente aumento do PTH. A maior parte dos glicocorticoides tem efeito direto na reabsorção óssea e na degradação do colágeno. A longo prazo, são capazes de inibir a síntese do colágeno, promovendo intensa depleção dos osteoblastos viáveis para a síntese da matriz óssea (Canalis E, 1996).

1.2 Avaliação do metabolismo e da massa óssea

Em situações normais em um indivíduo adulto, há um equilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea. Caso haja predomínio de um dos processos metabólicos em relação ao outro ocorre um desacoplamento da remodelação gerando ganho ou perda de massa óssea. Tanto a formação quanto a reabsorção óssea resultam na liberação de moléculas na corrente sanguínea que podem ser utilizadas como marcadores bioquímicos de remodelação sendo úteis para a avaliação da dinâmica do metabolismo ósseo. Já a massa óssea, bem como suas alterações, pode ser avaliada diretamente por métodos de imagem, que serão apresentados a seguir.

1.2.1 Marcadores Bioquímicos de Remodelação

Os processos de formação e de reabsorção óssea são responsáveis pela remodelagem óssea e podem ser avaliados através da quantificação de moléculas específicas envolvidas nestes processos em diferentes fluidos biológicos (Delmas et al., 2000). Os marcadores mais utilizados derivam da degradação (Telopectídeo do colágeno tipo 1 carboxi terminal - CTx), Telopectídeo de colágeno tipo I amino terminal - Ntx, deoxipiridinolina - DPD e piridinolina - PYD) e da síntese (Peptídeos carboxi terminal de pró-colágeno tipo I - PICP e Peptídeos amino terminal de pró-colágeno tipo I - PINP) de proteínas ósseas, especialmente colágeno tipo I. São também utilizadas como marcadores de remodelagem óssea a concentração sanguínea de proteínas da matriz óssea, tal como a osteocalcina, e a atividade de enzimas ativas nas células ósseas, tais como a fosfatase alcalina de origem óssea (FAO) (Leeming et al., 2006).

Os peptídeos N e C terminais de pró-colágeno tipo I, a osteocalcina, a fosfatase alcalina total e específica para o osso presentes na circulação sanguínea são considerados marcadores de formação óssea. A fosfatase ácida, tartarato-resistente sanguínea juntamente com os resíduos de hidroxiprolina, hidroxilisina, os *cross-links* piridinolina e deoxipiridinolina urinárias e os telopeptídeos de colágeno tipo I N- e C-terminal são considerados marcadores de reabsorção óssea (Saraiva e Lazaretti-Castro, 2002). Os marcadores bioquímicos mais utilizados são C-Telopectídeo do colágeno tipo

1(CTx) na urina e no sangue (marcadores de reabsorção), a osteocalcina, e a fosfatase alcalina específica óssea (marcadores de formação).

1.2.2 Métodos de Imagem

Diversas técnicas podem ser utilizadas para avaliação óssea e as principais serão apresentadas a seguir.

1.2.2.1 Radiografia Simples

É um método de baixo custo, de fácil aquisição, mas utiliza doses elevadas de radiação (dose próxima a 600 μ Sv para radiografia de coluna em perfil) (Griffith, 2011; Clowes and Eastell, 2008).

Usualmente utilizada para o diagnóstico de fraturas, pois a desmineralização óssea somente se torna visualmente evidente após perda de 40% ou mais da densidade óssea (Johnston CC, 1981).

Os locais do esqueleto mais importantes para serem estudados são aqueles que apresentam o maior índice de fraturas por fragilidade óssea, ou seja, a coluna vertebral dorso-lombar, o terço proximal do fêmur, o terço distal do rádio e o terço proximal do úmero.

Os achados mais evidentes da osteoporose na radiografia simples de coluna dorso-lombar em perfil incluem:

- ✓ Realce do trabeculado vertical das vértebras devido ao desaparecimento das trabéculas horizontais;
- ✓ Diminuição do contraste radiológico entre o interior do corpo vertebral e os tecidos moles adjacentes;
- ✓ Acentuação dos contornos ou molduras vertebrais;
- ✓ Deformidades vertebrais que podem ser totais ou colapsos, anteriores ou acunhamentos ou ainda bicôncavos. (Meirelles et al., 1999).

1.2.2.2 Ultrassonografia Quantitativa (QUS)

O QUS analisa a velocidade do som que atravessa o osso e, esta velocidade está associada não só com a densidade como também com a qualidade do osso, estando dessa forma relacionada com o risco de fraturas. O calcâneo é o local mais comum do esqueleto avaliado pelo QUS, mas outros sítios podem ser avaliados, como o rádio, o dedo e a tíbia (Bonnick, 2012).

A principal vantagem deste método é a de não utilizar radiação ionizante Estes constituem equipamentos considerados periféricos e são geralmente portáteis. As limitações decorrem devido às diferenças técnicas entre os equipamentos QUS fazendo com que suas medidas não sejam comparáveis. Portanto, o QUS não auxilia no monitoramento do tratamento da osteoporose. Além disso, medida aferida por este equipamento não apresenta boa precisão quando correlacionado com o DXA. (Bonnick, 2012).

1.2.2.3 Tomografia computadorizada quantitativa (QCT)

Fornece medida tridimensional ou volumétrica da densidade óssea e a separação espacial entre osso trabecular e cortical. A imagem de percepção espacial é de boa nitidez. Entre as principais limitações da QTC destaca-se o fato de utilizar doses altas de radiação ionizante. Ainda que o risco seja baixo para o desenvolvimento de anomalias devido a exposição radiológica pela QCT (Ellis *et al.*, 2000; Schneider, 2013), é de extrema importância que as exposições médicas à radiação ionizante sejam controladas de forma adequada dentro das normas de proteção radiológica.

1.2.2.4 Tomografia computadorizada periférica (pQCT)

É utilizada para obter a medida de densidade óssea do antebraço (medida periférica). Como a QCT, possibilita medidas volumétricas e tridimensionais do osso, e pode ser útil na avaliação óssea de crianças, pois o osso está em crescimento (Bonnick, 2012).

1.2.2.5 Tomografia Computadorizada Quantitativa de alta resolução (HR-pQCT)

É uma geração mais recente da QCT. Este equipamento possui uma alta resolução espacial o que permite a obtenção de imagem das trabéculas individualizadas. Também pode ser utilizada para quantificar os parâmetros estruturais, o número de trabéculas, o espaçamento trabecular, espessura e distribuição das trabéculas. Até o presente momento esta técnica está limitada ao rádio e a tibia.

Uma característica da HS-pQCT é que apesar de utilizar radiação ionizante, a exposição é menor que $5\mu\text{Sv}$ e o tempo de aquisição da imagem é pequeno (aproximadamente 3 minutos). Embora já se encontre comercialmente disponível, tem sido mais comumente utilizada para fins de pesquisa (Ellis, 2000; Bonnick, 2012).

1.2.2.6 Ressonância Magnética (RNM)

Não utiliza radiação ionizante e sim um forte campo magnético produzindo imagem detalhada da arquitetura óssea. Capaz de diferenciar osso cortical de trabecular, além de fornecer informações sobre a medula óssea. Contudo, é uma técnica de alto custo, além de não possibilitar a avaliação de indivíduos muito obesos, e ter disponibilidade limitada (Schneider, 2013).

1.2.2.7 Absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA).

Os primeiros equipamentos DXA foram introduzidos em meados da década de 80 e atualmente são amplamente utilizados (Adams, 2008). Em média, a dose de radiação utilizada em equipamentos DXA é baixa: para o antebraço, $0.5\ \mu\text{Sv}$; para a coluna lombar $2-4\ \mu\text{Sv}$; para o fêmur, $2-5\ \mu\text{Sv}$; para o corpo todo, $1-3\ \mu\text{Sv}$ e para morfometria, $3\ \mu\text{Sv}$ (Blake et al., 2006).

Existe o consenso de que a densitometria óssea utilizando o DXA central é padrão de referência para avaliação da massa óssea e para estabelecer o risco relativo de fraturas (Compston, 2005). Este método é capaz de quantificar o grau de atenuação do feixe energético de fótons, oriundo do tubo de raios-X depois deste ter atravessado o tecido mole corporal e o tecido ósseo. O feixe energético pode ser único (equipamentos tipo pencil-beam) ou em leque (equipamentos fan-beam). Esta diferença, assim como os detectores de cintilação, determina a velocidade e a qualidade da imagem da varredura obtida (Mendonça, 2009). A imagem do DXA é bidimensional e o valor de massa óssea calcula os valores do osso integralmente (osso cortical e trabecular). A sua aplicação inclui sítios esqueléticos centrais, nos quais há predomínio de fratura como coluna lombar, fêmur proximal, e sítios periféricos, como o antebraço (Mendonça, 2009).

Entre as aplicações clínicas da densitometria destaca-se o diagnóstico de osteoporose, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Kanis, 1994), com determinação do risco relativo de fraturas nas várias regiões esqueléticas, e monitoramento da massa óssea em análises sequenciais, o que permite identificar pacientes candidatos à intervenção terapêutica. No entanto, cabe ressaltar que distorções da arquitetura esquelética do indivíduo como escoliose, presença de osteófitos e fraturas podem comprometer o resultado das medidas de massa óssea (Bonnick, 2012).

Na última década, com o avanço da tecnologia DXA, tornou-se possível também a avaliação da composição corporal que vai além da medida da gordura corporal total ou da massa sem gordura (Bonnick, 2012). Diferente das outras técnicas de avaliação da composição corporal (**Quadro 1**), o DXA é capaz de avaliar a distribuição de gordura corporal.

Para as medidas de composição corporal o DXA avalia três compartimentos: mede o osso mineral, a massa gorda e a massa livre gordura. A utilização de fonte de energia em 2 níveis diferentes, um de baixa energia e outro de alta energia, permite o cálculo de apenas dois componentes por vez. Dessa forma nas áreas em que há osso é possível diferenciar osso de tecido mole e nas áreas em que não há osso é possível diferenciar massa gorda e massa livre de gordura.

Os densitômetros de tecnologia mais avançada possibilitaram maior rapidez de aquisição do exame e melhor resolução de imagem, sendo atualmente considerado o método de referência para a análise da composição corporal (Toombs, 2012). No entanto, há a limitação de não ser capaz de diferenciar o tecido gorduroso subcutâneo

do tecido gorduroso visceral. Essa limitação parece estar sendo superada. Em um estudo recente, Kaul et al (2012), correlacionou medidas da região androide utilizando o DXA (modelo iDXA) e a tomografia computadorizada da região abdominal com o objetivo de validar a densitometria para avaliação da gordura visceral e observou boa correlação do DXA para esse fim.

Outra limitação consiste na mesa do exame para indivíduos maiores e mais pesados (**Quadro 2**). Os equipamentos DXA mais recentes (iDXA) encontram-se disponíveis utilizando a técnica de espelhamento contralateral, para ser utilizado em indivíduos com diâmetro maior, e com boa precisão nas medidas de composição corporal e também nas medidas de distribuição de gordura em indivíduos extremamente obesos ($IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$) (Carver et al, 2013).

Quadro 1. Principais métodos utilizados na avaliação da composição corporal

Método	Princípios	Vantagens	Limitações
Espessura da dobra cutânea	Múltiplas medidas da espessura cutânea em locais definidos. É utilizada uma equação para calcular a densidade corporal total.	Seguro, portátil, rápido.	A acurácia e a reprodutibilidade dependem muito da habilidade com que as medidas são obtidas. Não é acurado para pessoas muito magras ou muito gordas.
Medidas de circunferência	Estima o percentual de gordura corporal utilizando equações de regressão baseadas no gênero, idade e etnia dos indivíduos.	Requer prática, mas é de fácil execução. Muito usada em pesquisas de grandes populações	Sua acurácia é dependente da habilidade do avaliador
Impedância bioelétrica (BIA)	Utiliza corrente elétrica de baixa voltagem que é transmitida pelo corpo. Estima o percentual de gordura pela diferença de condução elétrica da água (bom condutor) e da gordura (mal condutor).	Fácil e rápida aquisição das medidas (± 1 min.).	Pouco acurado. Pode superestimar a gordura em indivíduos magros e subestimar em obesos. Seus resultados podem variar dependendo da hidratação do indivíduo.
Pletismografia com deslocamento de ar	Análoga a pesagem subaquática com a diferença de que ocorre o deslocamento de ar ao invés de água para medir a densidade e o volume do corpo do indivíduo.	Relativamente acurado, bom para medir o percentual de gordura.	Equipamento relativamente caro, limitando sua disponibilidade.
Pesagem subaquática (PSA)	Calcula o peso do indivíduo na água com base no princípio de que existe uma força contrária flutuante igual ao peso da água que é deslocada pelo corpo (princípio de Arquimedes).	Relativamente acurado, bom para medir alterações no percentual de gordura.	Desconfortável, exige submersão completa do indivíduo em um tanque de água. Pode superestimar percentual de gordura em atletas com alto percentual muscular.
Tomografia computadorizada	Utiliza radiação ionizante. Permite o estudo de "cortes" ou secções transversais do	Capaz de diferenciar o tecido gorduroso subcutâneo do visceral.	Utiliza doses elevadas de e radiação ionizante
Ressonância magnética	Permite determinar propriedades de uma substância através do correlacionamento da energia absorvida contra a frequência, na faixa de megahertz (MHz) do espectromagnético. Isso dá-se necessariamente sob a influência de um campo magnético e sob a irradiação de ondas de rádio em faixas de frequências .	Diferencia o tecido subcutâneo do visceral. É capaz de monitorar as modificações destes tecidos separadamente. Não utiliza radiação ionizante	Alto custo
Absorciometria por dupla emissão de RaioX (DXA)	Utiliza baixas doses de radiação ionizante. Capaz de diferenciar osso mineral, massa gorda e massa livre de gordura.	Preciso e acurado. Fornece informações sobre a gordura corporal total e de regiões específicas do corpo.	Custo relativamente elevado. Não consegue diferenciar o tecido gorduroso subcutâneo do visceral.

Adaptado de Andreoli et al., 2009 e Bonnick, 2012.

Quadro 2 - Limites de medidas nos diferentes modelos de equipamentos DXA.

Modelo	Peso (kg)	Comprimento (cm)	Largura (cm)
iDXA	205	197.5	66
Prodigy	159	197.5	60
DPX-NT	136	195.0	57.6
Discovery A	205	195.6	67
Discovery W/Wi	205	195.6	65
QDR 4500 A	136	195.6	67
QDR 4500 W/Wi	136	195.6	65
Norland XR-46	114	193.0	64
Norland XR-36	114	193.0	64

Adaptado de Bronbill RA e Llich JZ. 2005. BMC Med Imaging

1.3 Fatores que influenciam a massa óssea

1.3.1 Genéticos

A influência destes fatores é mais pronunciada em pessoas mais jovens, diminuindo com a idade, devido ao aumento do impacto ambiental, nutricional e hormonal (Ralston, 2002).

1.3.2 Fisiológicos

Gestação/lactação: Promovem alterações significativas do perfil endócrino da mãe, particularmente dos níveis de estrógeno e prolactina que, entre seus inúmeros efeitos, atuam também no tecido ósseo. Enquanto na gestação há elevados níveis de estrógeno, na lactação há hipoestrogenismo e hiperprolactinemia, que podem estar envolvidos na gênese da baixa

massa óssea durante este período. Além disso, durante a gestação e a lactação, há transferência de cálcio da mãe para o feto, o que causa desequilíbrio na remodelação óssea e balanço negativo de cálcio sérico materno. Estas alterações podem ter impacto negativo futuro, principalmente na menopausa (Sowers, 1996).

Menopausa: É um período de acelerada perda óssea, que se estende até 10 anos após seu início, com perda de aproximadamente 20 a 30% de osso trabecular e 5 a 10 % de osso cortical. Ao término desta fase, a perda cortical e a trabecular se igualam, constituindo fase mais lenta, porém de contínua perda de massa óssea. (Drake *et al*, 2008).

1.3.3 Ambientais

Nutrição/dieta: Por ser o cálcio o principal íon responsável pela manutenção da massa óssea, a redução da sua ingestão ou da absorção pode gerar redução da massa óssea.

A ingestão diminuída de cálcio estimula a ação do PTH, o que promove maior reabsorção óssea e, como consequência, osteoporose. É importante lembrar que dietas ricas em sódio podem favorecer aumento da excreção urinária de cálcio (Nordin *et al*. 1993).

Exercício Físico / Sedentarismo: Os sinais mecânicos de aumento de força muscular seriam suficientes para explicar a resposta dos exercícios na manutenção na massa óssea. O estresse mecânico e a força gravitacional foram estudados anteriormente (efeito piezo elétrico) (Priestet *et al.*,1977). Numerosas pesquisas se referem ao efeito dos exercícios de alto impacto na promoção de aumento da massa óssea (Hsu *et al.*, 2006; Zao *et al.*,2007; Janicka *et al.*,2007).No entanto, esta evidencia não se repetiu em análises que avaliaram a influência positiva da força muscular na massa óssea (Heinomen, *et al.*,1996).

As células ósseas respondem à sinais mecânicos, incluindo as células do estroma, os osteoblastos e os osteoclastos. Os osteócitos representam 95% das células adultas e podem representar a chave da plasticidade do tecido ósseo, que aumenta sua conexão por meio de estimulação física. (Taylor, 2007)

Além da resposta mecânica (adaptação) com estímulo da massa óssea, as células mesenquimais participam da regulação deste complexo sistema. A baixa magnitude dos

sinais mecânicos direcionaria a diferenciação das células mesenquimais em células adiposas, estimulando a adipogênese. A partir da interdependência do tecido gorduroso e do tecido ósseo, é possível que, por meio da regulação da linhagem das células mesenquimais por estímulo, estas possam se diferenciar em adipócitos (gordura) ou osteócito (osso) (Rozen, 2006).

1.4 Inter-Relação Tecido Ósseo e Tecido Adiposo

Estudos têm sugerido possíveis relações entre a osteoporose e a obesidade que vão desde manifestações clínicas associadas até aspectos moleculares comuns (Nguyen *et al.*, 1998; Rosen *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2008; Gilsanz *et al.*, 2009; Tseng *et al.*, 2009; Reid e Chang *et al.*, 2013). A massa gorda é um componente da massa corporal total e um dos indicadores da obesidade. Tanto a massa gorda quanto a DMO estão sujeitas a forte regulação genética e estudos sugerem que uma associação entre massa gorda e a susceptibilidade a fraturas parece ser plausível do ponto de vista genético (Nguyen *et al.*, 1998; Lee *et al.*, 2007; Clifford *et al.*, 2009; Di Iorgi *et al.*, 2010; Cao *et al.*, 2011).

Diversos estudos clínicos sugerem um efeito benéfico da massa gorda sobre a DMO, o que, por sua vez, contribui para reduzir o risco de osteoporose (Reid *et al.* 1992; Khosla *et al.* 1996; Douchi *et al.* 1997; Lau *et al.* 2000; Chen *et al.* 1997). Uma das principais explicações para esse fenômeno consiste no fato de que a maior massa gorda exerce um maior estresse mecânico no osso que, em resposta, aumenta sua massa para acomodar a maior carga. De acordo com esses achados, estudos observaram perda óssea em homens e mulheres adultos como resultado da redução de massa corporal total (Felson *et al.* 1993; Reid *et al.* 1992; Reid *et al.*, 2008). Mais recentemente, Chang e colaboradores (2013) observaram associação positiva entre gordura central medida pelo perímetro da cintura e a DMO medida pelo DXA em mulheres idosas.

Por outro lado, vários outros estudos sugerem que o excesso de massa gorda pode não exercer efeito protetor contra osteoporose (Zhao *et al.* 2007; Hsu *et al.*, 2006; Blum *et al.*, 2003; Janicka *et al.* 2007; Tseng *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2010; Kim *et al.* 2012 ;

Gonnelli et al, 2013). Estudos de base populacional em adolescentes (Janicka *et al.*, 2007) e adultos (Zhao *et al.*, 2007; Kim et al., 2012) concluíram que a correlação positiva entre massa gorda e massa óssea é observada apenas quando os resultados não são corrigidos pelo efeito da carga mecânica exercida pela massa corporal total (ou peso). Quando o efeito do peso corporal é removido estatisticamente, a massa gorda passa a se correlacionar negativamente com a massa óssea, sugerindo um efeito prejudicial da gordura sobre os ossos (Zhao *et al.*, 2007; Kim et AL., 2012).

A associação entre massa gorda e massa óssea foi observada em grandes coortes após subdivisão dos indivíduos estudados em estratos de acordo com a massa corporal total ou IMC (Zhao *et al.*, 2007; Janicka *et al.*, 2007). Os achados dos estudos demonstram que dentre os indivíduos com massa corporal total ou IMC semelhantes, aqueles que apresentam maior percentual de massa gorda apresentam menor conteúdo e densidade mineral óssea em diferentes sítios ósseos (Janicka *et al.*, 2007, Zhao *et al.*, 2007, Zhao *et al.*, 2008). Kim e colaboradores (2010), em um estudo com 907 mulheres saudáveis na menopausa demonstraram que o peso corporal se correlacionava positivamente com a DMO, enquanto que a porcentagem de gordura corporal e a circunferência de cintura se correlacionavam com maior risco de fraturas vertebrais. No estudo de Kim e colaboradores (2012) realizado com uma população de coreanos que foram subdivididos por grupos (mulheres na pré-menopausa, mulheres na pós- menopausa e homens), observou-se um efeito negativo da massa gorda sobre a massa óssea quando avaliou o CMO do corpo todo nos três grupos após ajuste pelo peso em kg dos indivíduos estudados.

Os resultados desses estudos são consistentes com a hipótese de que o efeito da maior força gravitacional derivada da maior massa de gordura pode ser insuficiente para explicar o impacto da massa gorda sobre os ossos. Esses estudos sugerem que a complexa relação entre massa gorda e osso seja parcialmente explicada por mecanismos celulares e moleculares. Adipócitos e osteoblastos diferenciam-se a partir mesma linhagem de células precursoras. Além disso, adipócitos expressam e secretam uma variedade de moléculas biologicamente ativas e que podem estar envolvidas com o metabolismo ósseo tais como estrogênio, resistina, leptina, adiponectina e interleucina-6 (Zhao *et al.*, 2008, Clifford et al, 2009; Cao et al, 2011). Os hormônios leptina e adiponectina, ambos derivados do adipócito estão sendo amplamente investigados nesse contexto. Embora ainda controversos na

literatura, os mecanismos através dos quais a leptina pode atuar nos ossos envolvem sua ação direta sobre os osteoblastos, que expressam receptores de leptina (Reid, 2013)

Inúmeros fatores podem contribuir para a falta de consenso acerca da influência (benéfica ou prejudicial) da massa gorda sobre a saúde óssea, incluindo a diversidade de níveis de sobrepeso e obesidade dos indivíduos avaliados nos diferentes estudos. Considerando a hipótese de que o excesso de massa gorda possa ser prejudicial para a massa óssea, é possível que indivíduos obesos mórbidos constituam um grupo particularmente susceptível à perda óssea. Além disso, são indivíduos que comumente apresentam deficiência crônica de vitamina D como consequência do sequestro da mesma pelo tecido adiposo (Snijder *et al.*, 2005).

A obesidade extrema, ou obesidade mórbida, definida pelo IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, configura um dos subgrupos de obesidade de maior crescimento nos últimos anos (Kubik *et al.*, 2013). No entanto, devido a limitações metodológicas, o uso do DXA na avaliação da massa óssea dos obesos mórbidos se restringia apenas a sítios ósseos periféricos, especialmente antebraço (Williams, 2011), ou era restrita a pacientes com peso até 130 kg (Fleischer *et al.*, 2008; Nogués *et al.*, 2010). Da mesma forma, o estudo da composição corporal desses indivíduos esteve limitado à utilização de técnicas menos sofisticadas. O surgimento recente de novas máquinas que resistem a peso superior a 130 kg e que possuem tecnologia para estimar a composição corporal total de indivíduos obesos, ainda que a área corporal total exceda a área de varredura do equipamento, possibilitou a sua utilização em indivíduos obesos mórbidos, nos fornecendo dados tanto da massa óssea como da composição corporal. No entanto, as limitações do DXA nesse grupo de indivíduos devem ser consideradas. A acurácia das medidas da composição corporal ainda não está totalmente esclarecida (Toombs *et al.*, 2012).

A precisão do DXA (modelo iDXA, Lunar) na determinação de medidas de composição corporal total em uma população muito obesa foi avaliada no estudo de Carver e colaboradores (2013), com resultados de coeficiente de variação considerados muito bons (CV $< 1\%$). Toombs e colaboradores (2012), em um estudo com uma população extremamente obesa, verificou que os resultados de precisão do DXA nas medidas de composição corporal total foram adequadas, semelhantes ao de uma população de peso normal. Embora esses estudos demonstrem alta qualidade dos dados obtidos para

composição corporal em obesos, existem evidências de que a qualidade da informação dos parâmetros da massa óssea seja comprometida pela composição corporal nesses indivíduos (Knapp, *et al*, 2012; Yu *et al*, 2012), o que precisa ser considerado ao interpretar os resultados.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a saúde óssea de indivíduos obesos mórbidos subdivididos em função do sexo e período fisiológico.

2.2 Específicos

- Avaliar a adequação da massa óssea em indivíduos obesos mórbidos;
- Comparar a adequação de massa óssea entre mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens;
- Analisar o perfil de indicadores bioquímicos do metabolismo ósseo e o estado de vitamina D nos grupos estudados;
- Investigar possíveis associações entre o perfil bioquímico e a massa óssea;
- Investigar possíveis associações entre a massa óssea e a massa gorda.

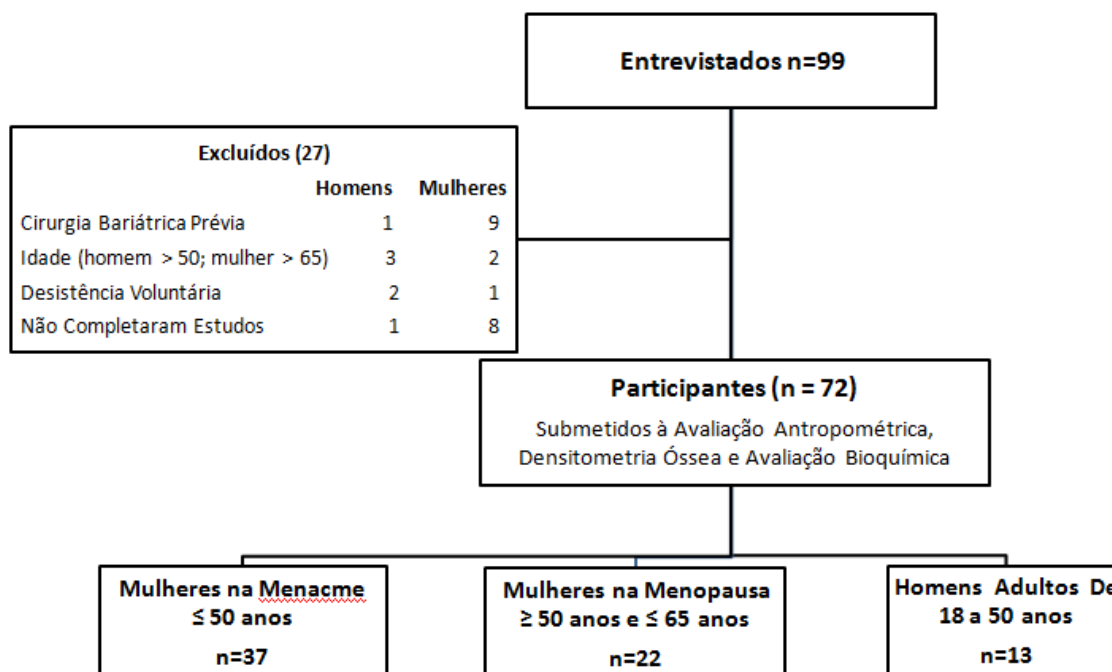
3 MÉTODOS

3.1 Voluntários

O presente estudo constitui a fase inicial de um projeto mais abrangente intitulado “Influência da cirurgia bariátrica sobre a massa óssea em indivíduos obesos mórbidos” que prevê o acompanhamento longitudinal da saúde óssea de pacientes antes e após a realização da cirurgia bariátrica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD) por meio do processo número 092012, de 19.03.2012, quanto aos aspectos éticos e de segurança relacionados à participação de humanos. A execução do projeto foi realizada com o consentimento expresso dos voluntários (**Apêndice A**), previamente esclarecidos da finalidade do estudo.

Os pacientes foram recrutados do ambulatório de cirurgia geral do HNMD, e encaminhados para o ambulatório de reumatologia onde foram convidados a participar do estudo. (**Figura 1**) O mesmo consistiu em entrevista, anamnese, antropometria, exames laboratoriais, e densitometria óssea. As medidas antropométricas foram realizadas no dia em que foi aplicado o questionário para coleta de informações gerais. O intervalo entre a aplicação do questionário e a realização dos exames de densitometria óssea foi, em média, de 15 dias, e o intervalo médio entre a realização da densitometria e os exames laboratoriais foi de 40 dias. Foram incluídos os participantes com IMC igual ou superior a 40kg/m^2 ou com IMC maior que 35kg/m^2 associado à comorbidades como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo II, apneia do sono e histórico de falência do tratamento convencional realizado por profissionais qualificados. Estas condições os caracterizam como obesos mórbidos (WHO, 1998). No dia do recrutamento foi aplicado um questionário de dados gerais (apêndice B) e os voluntários foram agendados para a realização de avaliação antropométrica e densitometria óssea. Foram excluídos os participantes em uso de drogas anti-reabsortivas, consumo elevado de álcool ou fumo, portadores de patologias prévias que comprometessem a massa óssea e cirurgia bariátrica prévia.

Figura 1. População Estudada



3.2 Avaliação Antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LIAN) do Instituto de Nutrição INUS/UERJ. A massa corporal total foi aferida utilizando balança de plataforma digital Filizola (Brasil/SP), específica para adultos, com capacidade mínima de 2 kg, e máxima de 200 kg e variação de 100 g. A estatura foi medida utilizando-se um estadiômetro acoplado à balança. Também foi aferida o perímetro do braço (PB), perímetro da cintura (PC) e perímetro do quadril (PQ), todos utilizando a fita métrica inextensível com precisão de 0,1 mm. As medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador em todos os voluntários.

3.2.1 Perímetro do Braço

Referência anatômica: ponto médio entre o acrômio da escápula e o olecrano da ulna.

Procedimento: o avaliado foi orientado a ficar de pé, em posição ortostática com o

braço flexionado a 90°, sendo realizada a medida da distância entre os 2 pontos (acrômio e olecrano), e o ponto equidistante foi marcado pelo avaliador. A fita contornou o ponto marcado, evitando compressão da pele. Conforme modelo proposto por Frisancho (1981), a leitura foi feita no centímetro mais próximo.

3.2.2 Perímetro da Cintura (PC)

Referência anatômica: cicatriz umbilical

Procedimento: O avaliado foi orientado a ficar de pé, em posição ortostática e a fita foi passada em torno do avaliado de trás para frente, tendo-se o cuidado de manter a mesma no plano horizontal. Foi medida a circunferência na altura da cicatriz umbilical (Van Der Kooy e Seidell, 1993). Segundo recomendações da OMS (World Health Organization, 2000) e de Callaway e colaboradores (1988), o perímetro da cintura deve ser aferida na região mais estreita do abdômen ou no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Apenas no caso de indivíduos obesos, na impossibilidade de identificar a cintura natural, Van Der Kooy e Seidell (1993) sugerem a aferição da medida no nível da cicatriz umbilical.

3.2.3 Perímetro do Quadril (PQ)

Referência anatômica: maior proporção da região glútea (nádegas).

Procedimento: O avaliado foi orientado a ficar de pé, em posição ortostática coluna ereta, coxas unidas, braços ao longo do corpo. Foi realizada a mensuração no maior perímetro do quadril, levando em consideração a porção mais volumosa das nádegas, que é localizada observando-se lateralmente a pelve (Martins e Lopes, 2003).

3.3 Avaliação da Massa Óssea e da Composição Corporal

A massa óssea e a composição corporal foram avaliadas por DXA, utilizando o densitômetro LUNAR - IDXA (GE-Healthcare, Madison, WI), com software encore 2008, versão 12.20, no LIAN/INU/UERJ. O escâner foi projetado para sustentar peso até 204 kg. Os exames foram realizados por dois técnicos em radiologia devidamente treinados. As análises foram realizadas por médico com formação em Densitometria Clínica pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDENS) e pela *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD).

O equipamento encontrava-se devidamente calibrado e operando dentro das normas do fabricante. O mesmo possui contrato de manutenção com o fabricante (GE – Healthcare) que realiza a manutenção preventiva periódica. Houve preocupação com a qualidade técnica no momento da aquisição da imagem. O operador do equipamento estava devidamente treinado e realizou todos os escaneamentos seguindo o manual do operador para posicionamento do paciente e aquisição dos dados. As recomendações como utilização de roupas leves para a realização do exame, sem a presença de artefatos (botões e zíperes) e não ingestão de comprimido de cálcio até 2 horas antes do exame foram solicitadas no pedido de exame do participante. Além disso, foi realizado pelo operador do DXA um novo questionário no dia do exame para garantir que as recomendações tenham sido cumpridas pelos participantes (**Apêndice C**).

Foram realizadas análises em corpo inteiro e em sítios específicos, a saber:

Corpo inteiro: Analisado o CMO (em gramas) e a DMO (g/cm²) do esqueleto total, a massa magra e a massa gorda total. Todos os participantes ultrapassaram o limite da varredura do equipamento. Por este motivo foi realizada a avaliação de meio corpo, utilizando-se para tal, o aplicativo de análise específico (encore - Manual do operador IDXA Rev. 1 01/2008).

Fêmur proximal: Analisadas as regiões, a saber: fêmur total e colo femoral, utilizando os seguintes parâmetros: CMO, DMO, Z-score e T-score.

Coluna lombar: Analisada a região da coluna vertebral de L1 a L4. Serão utilizados os seguintes parâmetros: CMO, DMO, Z-score e T-score.

Antebraço: Analisada a região de rádio a 33% do antebraço, também chamado

rádio 1/3. Serão utilizados os seguintes parâmetros: CMO, DMO, Z-score e T-score.

Para mulheres na menopausa foram adotados os critérios utilizados para diagnóstico densitométrico de acordo com a OMS (Kanis,1994):

O diagnóstico de osteoporose pode ser feito em mulheres menopausadas e homens com idade > 50 anos, se houver um T-score igual ou inferior a $-2,5$ em qualquer um dos seguintes sítios ósseos, mesmo na ausência de histórico de fratura osteoporótica: fêmur proximal (colo femoral e fêmur total), coluna lombar (L1-L4) e rádio 33% (diáfise do rádio, com predomínio de osso cortical). A osteopenia ou baixa massa óssea é definida com valores de T-score entre $-1,01$ e $-2,49$. O rádio 33% é o único sítio ósseo periférico que pode ser utilizado para fins diagnósticos e deve ser realizado quando a coluna lombar ou o fêmur proximal não puderem ser medidos ou interpretados nos pacientes com diagnóstico de hiperparatireoidismo, e nos obesos com peso acima do limite do equipamento DXA utilizado.

Para homens abaixo de 50 anos e mulheres na menacme foram adotadas as recomendações da ISCD, 2008:

Deve ser usado o Z-score (número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo). Z-score igual ou inferior a $-2,00$ desvios-padrão é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um Z-escore acima de $-2,00$ desvios-padrão deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”. O termo osteopenia pode ser utilizado, mas “baixa massa óssea para a idade” deve ser preferido, pois indivíduos jovens com baixa DMO não apresentam necessariamente, elevados risco de fraturas. Para propósito do cálculo do Z-score, deve ser utilizada a etnia definida pelo próprio paciente. A osteoporose não pode ser diagnosticada em homens saudáveis com menos de 50 anos ou mulheres saudáveis com menos de 40 anos de idade fundamentando-se isoladamente em critérios de DMO. No entanto, se houver uma causa secundária estabelecida (por exemplo, uso crônico de corticosteroides) o termo osteoporose e osteopenia pode ser utilizado.

3.4 Avaliação bioquímica

As informações sobre os exames bioquímicos foram obtidas a partir dos prontuários dos pacientes inseridos no programa de candidatos à cirurgia bariátrica do HNMD, que, na fase pré-operatória, inclui avaliação reumatológica. As informações coletadas consistiram nos exames bioquímicos que fazem parte da rotina de investigação de osteoporose secundária: PTH, [25(OH)D] (método: imunoensaio por quimioluminescência), CTX, OC (método: eletroquimioluminescência), cálcio (método: complexométrico – ArzozanoIII / Beckman Coulter LX20), fósforo (método: Eletrodo seletivo / Beckman Coulter LX20) em amostras de soro e cálcio na urina de 24 horas (método: Química Seca). Além desses foram coletadas informações sobre exames bioquímicos gerais tais como: creatinina, albumina, proteínas totais, glicose, triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (método: Eletrodo Seletivo / Beckman Coulter LX20). Os exames bioquímicos para determinação das concentrações séricas de OC, CTX e 25(OH)D foram realizados no Laboratório de Medicina Diagnóstica Sérgio Franco. Os demais exames foram realizados do laboratório de análises clínicas do HNMD.

3.5 Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar o grau de normalidade das variáveis. Foi realizada análise descritiva para caracterização da amostra. A comparação entre os grupos de mulheres na menacme, mulheres na menopausa e homens foi realizada por análise de variância (ANOVA) seguida pelo pós-teste de Fischer (LSD). As associações entre as variáveis estudadas foram avaliadas por análise de correlação de Pearson e por correlação parcial com ajustes pelo peso corporal para as associações envolvendo massa gorda e parâmetros da massa óssea. Foi utilizado nível de significância de 95%. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software SPSS versão 17.0.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 72 voluntários, divididos nos seguintes grupos: mulheres na menacme (n=37; idade entre 18-50 anos), mulheres na menopausa (n=22; idade entre 38-65 anos) e homens (n=13; idade entre 18-50 anos). Dentre as mulheres na menopausa (n=22), 15 (71%) apresentaram o tempo de menopausa menor ou igual a 10 anos, das quais 9 (45%) estavam na menopausa há 5 anos ou menos. Apenas uma mulher não soube informar o tempo de menopausa, pois havia realizado histerectomia parcial (sem retirada dos ovários) aos 30 anos. Parte das mulheres (n=3) fizeram algum tipo de reposição hormonal pós-menopausa por no máximo 2 anos.

Do grupo total de voluntários entrevistados, 66% exerciam alguma atividade física não programada, tais como: varrer casa, lavar roupa, cozinhar, que foram consideradas como atividade moderada (Apendice C). Em relação a exercícios físicos, 57% dos entrevistados referiram estar realizando algum tipo de exercício físico, como caminhada por pelo menos três vezes por semana por 30 minutos. Desses, um total de 37% faziam exercícios e realizavam atividade física. Como se trata de um hospital militar, os pacientes inseridos no estudo eram militares e/ou dependentes de militares, sendo a maioria (61%) com renda familiar igual ou superior a 5 salários mínimos e o nível de escolaridade de 65% do grupo foi ensino médio completo.

O IMC das mulheres na menacme (min 36,4 – máx. 63,1), das mulheres na menopausa (min. 37,7 – máx. 53,03) e dos homens (mín. 40,2 – máx. 51,7), os caracterizaram como obesos mórbidos segundo a OMS (**Tabela 1**). Não houve diferença significativa em relação IMC nos três grupos estudados. Nas medidas antropométricas houve diferença significativa nos perímetros da cintura e do quadril. Tal como esperado, os homens apresentaram maior perímetro de cintura ($P<0,01$) e menor perímetro de quadril ($P<0,05$) quando comparados aos dois grupos das mulheres (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características gerais dos três grupos de indivíduos obesos mórbidos estudados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens.

	MULHERES NA MENACME (n=37)	MULHERES PÓS- MENOPAUSA (n=22)	HOMENS (n=13)	P
Idade, anos	36,0 ± 8,5 ^a	51,6 ± 6,4 ^b	38,7 ± 8,9 ^a	0,000
Altura, m	1,62 ± 0,06 ^b	1,58 ± 0,07 ^a	1,73 ± 0,07 ^c	0,000
Peso, kg	120,7 ± 19,6 ^b	110,8 ± 15,8 ^a	132,4 ± 17,0 ^b	0,004
IMC, kg/m²	45,6 ± 6,0	44,4 ± 4,1	44,0 ± 3,5	0,532
P_Cintura, cm	123,4 ± 12,0 ^a	125,4 ± 12,5 ^a	135,0 ± 6,2 ^b	0,009
P_Quadril, cm	139,0 ± 13,2 ^b	136,7 ± 10,2 ^{ab}	129,9 ± 9,4 ^a	0,034
P_Braço Direito, cm	41,4 ± 4,6	41,8 ± 4,3	40,2 ± 2,9	0,563
P_Braço Esquerdo, cm	41,7 ± 4,6	41,5 ± 4,1	40,2 ± 2,6	0,501

Valores apresentados como média ± desvio padrão. Letras diferentes em uma linha indicam diferença significativa entre os grupos (P<0,05) após ANOVA seguido de post hoc teste LSD. Abreviações: IMC = Índice de massa corpora; P cintura=perímetro de cintura; P_quadril= perímetro de quadril; P_braço direito= perímetro de braço direito; P_braço esquerdo= perímetro de braço esquerdo.

A **Tabela 2** apresenta os parâmetros da composição corporal e da massa óssea nos indivíduos estudados. Como esperado, os homens apresentaram maior massa livre de gordura (MLG), e as mulheres na pós-menopausa apresentaram menor MLG. Embora a massa gorda total (kg) não tenha sido diferente entre os grupos estudados, houve diferença significativa em percentual de gordura que se apresentou maior nas mulheres na menacme e nas mulheres na menopausa quando comparadas ao grupo de homens (P<0,05), o que é comumente observado também em populações não obesas. Não houve diferença entre os grupos em relação a massa gorda (Kg) do tronco. O percentual de massa gorda no tronco foi menor (P<0,001) nos homens em relação às mulheres na menacme. No entanto, a razão gordura de tronco/gordura total sugere que a contribuição da gordura de tronco para o total de gordura no corpo é maior entre os homens, seguido das mulheres na menopausa, sendo menor nas mulheres na menacme (P<0,001). Os homens apresentaram percentual de gordura androide cerca de 7% menor em relação aos dois grupos de mulheres e percentual de gordura ginoide cerca de 20% menor em relação as mulheres e, esta diferença entre os grupos, resultou em taxa androide/ginoide(A/G) maior entre o grupo de homens (P<0,001).

Tabela 2 - Composição corporal e massa óssea dos três grupos de indivíduos obesos mórbidos estudados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens.

	MULHERES NA MENACME (n = 37)	MULHERES PÓS- MENOPAUSA (n=21)	HOMENS (n =13)	P
Massa Livre de Gordura, kg	53,8 ± 7,5 ^b	49,0 ± 6,8 ^a	71,2 ± 8,2 ^c	0,000
Massa gorda total, kg	63,3 ± 13,0	59,1 ± 9,5	57,3 ± 9,8	0,192
Massa gorda total, %	52,7 ± 2,8 ^b	53,5 ± 2,7 ^b	43,4 ± 3,3 ^a	0,000
Massa gorda tronco, kg	33,4 ± 6,8	32,7 ± 5,5	35,1 ± 5,5	0,539
Razão gordura tronco/total	0,53 ± 0,05 ^a	0,55 ± 0,05 ^b	0,62 ± 0,04 ^c	0,000
Gordura de tronco, %	56,9 ± 3,1 ^b	58,3 ± 2,9 ^{ab}	51,8 ± 2,9 ^a	0,000
Androide, %	62,3 ± 3,4 ^b	63,1 ± 3,9 ^b	57,9 ± 4,4 ^a	0,000
Ginoide, %	59,3 ± 5,0 ^b	58,2 ± 6,0 ^b	46,8 ± 4,9 ^a	0,000
Taxa A/G	1,06 ± 0,09 ^a	1,09 ± 0,12 ^a	1,24 ± 0,13 ^b	0,000

Valores apresentados como média ± desvio padrão. Letras diferentes em uma linha indicam diferença significativa entre os grupos (P<0,05) após ANOVA seguido de post hoc teste LSD. Abreviações: Taxa A/G= Taxa Androide/Ginoide.

O estudo da massa óssea do corpo inteiro, da coluna lombar, do fêmur total, do colo femoral e do antebraço mostrou diferenças nos grupos estudados (**Tabela 3**). Os homens apresentaram maior CMO e maior área óssea (P<0,001) em todos os sítios exceto na coluna lombar, onde não houve diferença significativa do conteúdo mineral ósseo entre os grupos estudados. Em média, valores de T- score (mulheres na menopausa), e Z- score encontravam-se adequados em todos os sítios estudados. Dentre os sítios ósseos avaliados, a coluna lombar foi a que apresentou algum índice de inadequação em todos os grupos estudados (**Figura 2**). Os valores de Z-score na coluna lombar encontravam-se $\leq -1,00$ em 12 (32%) mulheres na menacme, 8 (36%) mulheres na menopausa e 8 (62%) homens. Dentre esses indivíduos, 4 (11%) mulheres na menacme, 4 (18%) mulheres na menopausa e 2 (15%) homens apresentaram Z-score $\leq -2,00$ desvios padrão. Não foram observados valores de Z-score inferiores a -2,00 em nenhum outro sítio ósseo avaliado nas mulheres na menacme e nos homens. Apenas uma mulher na menopausa apresentou T-score na coluna lombar $\leq 2,50$.

Figura 2 - Z-scores dos diferentes sítios ósseos avaliados nos três grupos de indivíduos obesos mórbidos estudados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens. *Diferença significativa entre os homens e mulheres na menacme ($P < 0,05$) após ANOVA seguido de post hoc teste LSD.

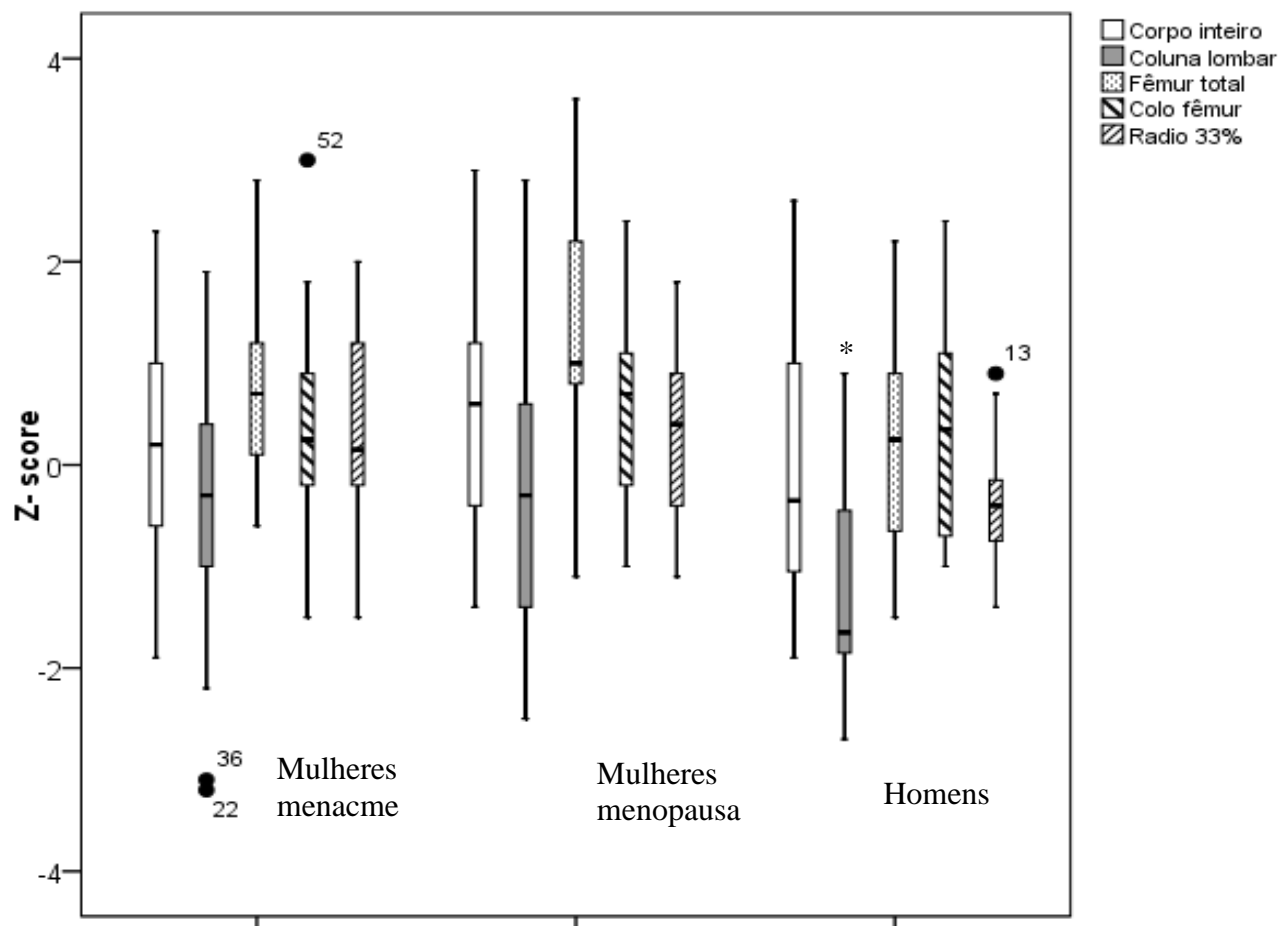


Tabela 3 - Parâmetros ósseos avaliados nos três grupos de indivíduos obesos mórbidos avaliados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens.

	MULHERES NA MENACME (n=36)	MULHERES PÓS- MENOPAUSA (n=22)	HOMENS (n=14)	P
<i>Corpo Inteiro</i>				
Área óssea, cm ²	2172 ± 164 ^a	2083 ± 204 ^a	2521 ± 184 ^b	0,000
CMO, g	2634 ± 295 ^a	2499 ± 414 ^{ab}	3226 ± 462 ^b	0,000
DMO, g/cm ²	1,209 ± 0,083 ^a	1,195 ± 0,110 ^a	1,275 ± 0,113 ^b	0,076
Z score	0,30 ± 1,10	0,41 ± 1,26	-0,02 ± 1,34	0,569
T score		1,13 ± 1,09		
<i>Coluna Lombar</i>				
Área óssea, cm ²	54,4 ± 4,3 ^a	53,6 ± 5,5 ^a	62,0 ± 7,1 ^b	0,000
CMO, g	67,56 ± 9,8	64,29 ± 12,8	71,71 ± 13,5	0,187
DMO, g/cm ²	1,239 ± 0,13	1,194 ± 0,17	1,149 ± 0,11	0,131
Z score	-0,38 ± 1,2	-0,31 ± 1,5	-1,20 ± 1,1	0,106
T score		-0,01 ± 1,4		
<i>Fêmur Total</i>				
Área óssea, cm ²	30,5 ± 2,0 ^a	30,6 ± 2,6 ^a	35,8 ± 3,3 ^b	0,000
CMO, g	35,35 ± 4,1 ^a	35,68 ± 4,5 ^a	42,44 ± 6,8 ^b	0,000
DMO, g/cm ²	1,160 ± 0,121	1,169 ± 0,126	1,189 ± 0,157	0,784
Z score	0,76 ± 0,91 ^b	1,14 ± 1,23 ^{ab}	0,32 ± 1,11 ^a	0,088
T score		1,27 ± 1,00		
<i>Colo Fêmur</i>				
Área óssea, cm ²	4,69 ± 0,34 ^a	4,67 ± 0,36 ^a	5,31 ± 0,39 ^b	0,000
CMO, g	5,21 ± 0,66 ^a	5,01 ± 0,55 ^a	6,10 ± 0,91 ^b	0,000
DMO, g/cm ²	1,113 ± 0,130	1,077 ± 0,115	1,144 ± 0,139	0,300
Z score	0,35 ± 0,99	0,51 ± 0,93	0,30 ± 1,07	0,794
T score		0,27 ± 0,83		
<i>Radio 33%</i>				
Área óssea, cm ²	2,49 ± 0,31 ^a	2,49 ± 0,18 ^a	2,93 ± 0,27 ^b	0,000
CMO, g	2,26 ± 0,30 ^a	2,19 ± 0,19 ^a	2,84 ± 0,39 ^b	0,000
DMO, g/cm ²	0,909 ± 0,071 ^a	0,882 ± 0,054 ^a	0,966 ± 0,066 ^b	0,003
Z score	0,37 ± 0,86 ^b	0,35 ± 0,81 ^b	-0,35 ± 0,64 ^a	0,028
T score		0,08 ± 0,62		

Valores apresentados como média ± desvio padrão. T-scores foram obtidos apenas para as mulheres na pós-menopausa. Letras diferentes em uma linha indicam diferença significativa entre os grupos (P<0,05) após ANOVA seguido de post hoc teste LSD. DMO = Densidade Mineral Óssea; CMO= Conteúdo mineral Ósseo.

Em média, as concentrações séricas de cálcio total e PTH encontraram-se dentro dos valores de referência (Tabela 4). Os indivíduos apresentaram concentrações de vitamina D que variaram entre 9,8 e 45 ng/ml e não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Do grupo total, 13 indivíduos (18%) faziam uso de suplemento de vitamina D. Não houve diferença nas concentrações de vitamina D no soro entre usuários e não usuários de suplemento de vitamina D. Dentre os indivíduos estudados, 64% (n=46) foram avaliados em meses quentes (entre outubro 2012 e março 2013) e 36% (n=26) foram avaliados em meses frios (entre junho e setembro de 2012 e entre abril e julho de 2013). A época do ano em que foram realizados os exames bioquímicos não influenciou o estado de vitamina D (**Figura 3**).

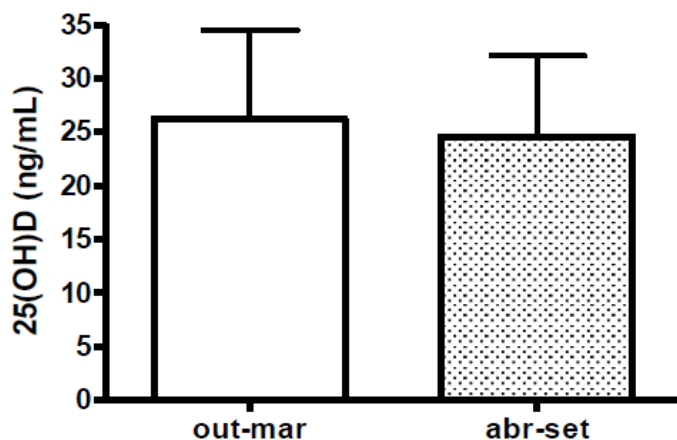


Figura 3. Concentrações séricas de vitamina D dos indivíduos avaliados nos meses quentes (outubro a março) e nos meses frios (abril a setembro). $P > 0,05$ (Teste t).

Quando avaliados os marcadores de metabolismo ósseo, em média as concentrações séricas de osteocalcina (14,8 ng/ml) encontraram-se próximas ao limite mínimo de referência (11,0 a 48,0ng/ml) e sem diferença significativa entre os grupos. As concentrações séricas de CTx encontraram-se dentro dos valores de referência (homens 30 a 50 anos – 0.142 a 0.584 ng/mL; mulheres pré-menopausa – 0.137 a 0.573 ng/mL; pós-menopausa – 0.226 a 1.008 ng/mL), sem diferença significativa entre os grupos. Os valores de cálcio urinário também se encontraram dentro dos limites de referência (100 a 300 mg/24h).

Tabela 4 - Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo nos três grupos de indivíduos obesos mórbidos estudados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens

	MULHERES NA MENACME	MULHERES PÓS- MENOPAUSA	HOMENS	p
Cálcio sérico, mg/dl	9,1 ± 0,4 (35)	9,2 ± 0,5 (21)	9,1 ± 0,4 (12)	0,781
Cálcio urina, mg/24h	150 ± 124 (21)	135 ± 106 (13)	183 ± 158 (5)	0,757
Fósforo sérico, mg/dl	3,5 ± 0,5 (35)	3,6 ± 0,6 (21)	3,3 ± 0,5 (13)	0,243
OC sérica, ng/ml	14,9 ± 5,7 (31)	14,2 ± 7,1 (21)	15,7 ± 5,2 (8)	0,821
CTX sérico, ng/ml	0,289 ± 0,1 (32)	0,296 ± 0,2 (21)	0,402 ± 0,2 (10)	0,254
25(OH)D sérica, ng/ml	26,7 ± 8,5 (32)	25,2 ± 9,1 (21)	23,9 ± 4,2 (13)	0,547
PTH sérico, pg/ml	49,7 ± 21,5 (32)	45,0 ± 17,8 (21)	49,1 ± 30,9 (13)	0,755

Valores apresentados como média ± desvio padrão. Número de amostras analisadas entre parêntesis (n).

Valores de p obtidos por ANOVA seguido de post hoc teste LSD. OC= Osteocalcina; CTX=C telopeptídeo.

Tal como esperado, as concentrações de osteocalcina apresentaram correlação positiva com as concentrações de CTx em todos os grupos estudados ($r > 0,74$; $P < 0,05$). As concentrações séricas de PTH apresentaram correlação positiva com as concentrações de osteocalcina ($r = 0,72$; $P < 0,05$) apenas nos homens e tenderam a apresentar correlação negativa com as concentrações de 25OHD ($r = -0,35$; $P = 0,052$) apenas nas mulheres na menacme. Não foram observadas correlações significativas entre os marcadores bioquímicos e os parâmetros ósseos estudados nas mulheres na menacme e nos homens, exceto para o CTx que se apresentou positivamente associado ($r = 0,40$; $P < 0,05$) à área óssea de coluna lombar nas mulheres na menacme. Já nas mulheres na menopausa, as concentrações séricas de 25OHD foram associadas ($P < 0,05$) positivamente ao CMO ($r = 0,50$), à DMO ($r = 0,56$), ao Z-score ($r = 0,50$) e ao T-score ($r = 0,54$) de fêmur total. Além disso, também nas mulheres na menopausa foram observadas associações positivas ($P < 0,05$) entre as concentrações de CTx e a área ($r = 0,55$) e CMO ($r = 0,49$) de corpo inteiro, área da coluna lombar ($r = 0,58$), e área ($r = 0,49$) e CMO ($r = 0,55$) de fêmur total.

Nos exames bioquímicos gerais houve diferença significativa da creatinina e da albumina que se encontraram em níveis mais elevado nos homens, mas sem diferença significativa entre as mulheres na menacme e as mulheres na menopausa (**Tabela 5**). Houve também diferença significativa entre os grupos nas concentrações de HDL. Os

homens apresentaram concentrações significativamente mais baixas de HDL do que os dois grupos de mulheres. Não foi encontrada diferença significativa nos níveis de glicose entre os grupos, mas em média os valores se apresentaram ligeiramente elevados em relação aos valores de referência em todos os grupos (70 a 99mg/dl) (Tabela 5).

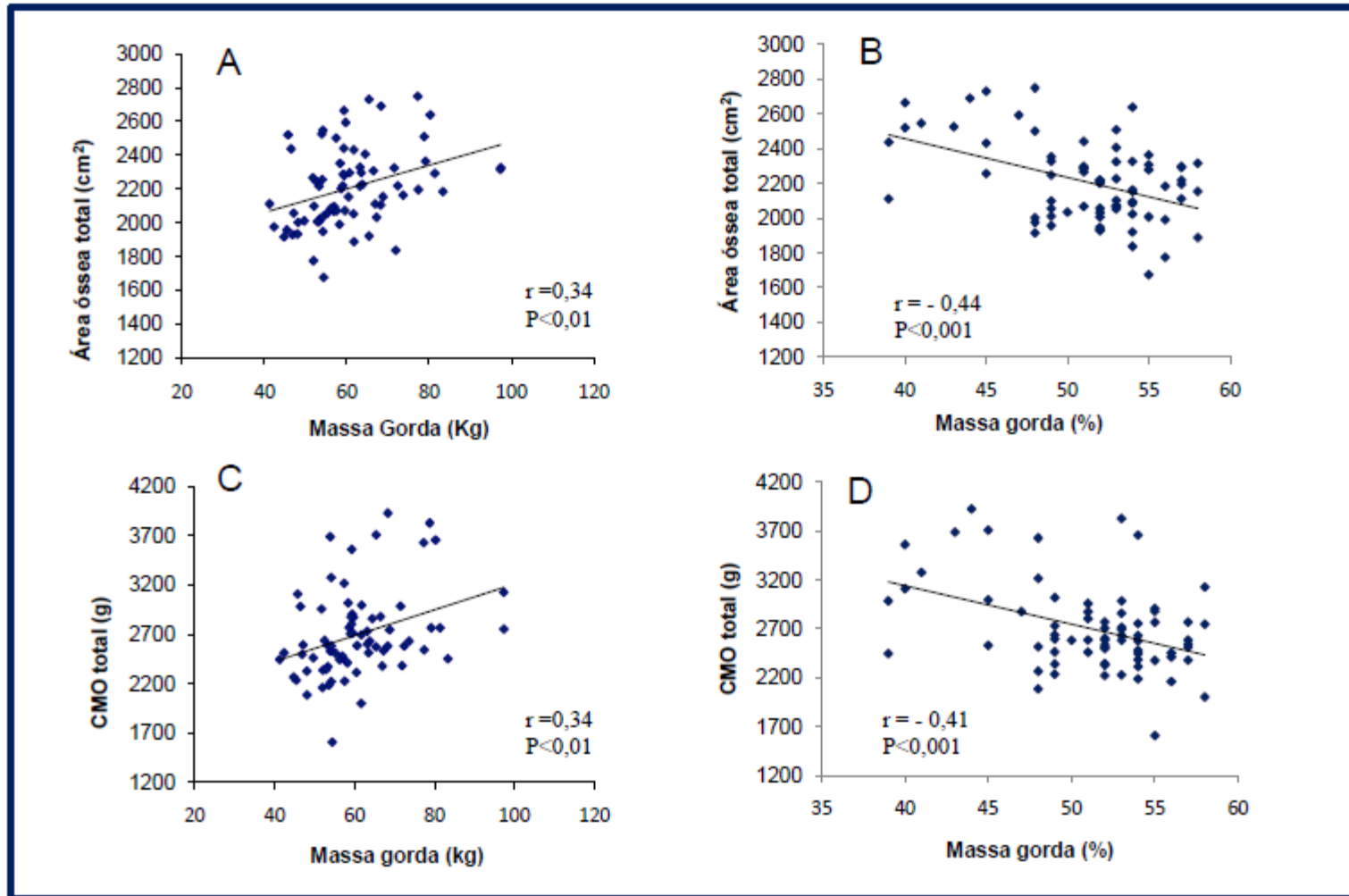
Tabela 5 - Marcadores bioquímicos gerais nos três grupos de indivíduos obesos mórbidos estudados: mulheres na menacme, mulheres na pós-menopausa e homens.

	MULHERES NA MENACME	MULHERES PÓS- MENOPAUSA	HOMENS	P
Creatinina Sérica, mg/dl	0,7 ± 0,1 ^a (37)	0,7 ± 0,1 ^a (22)	1,0 ± 0,2 ^b (14)	0,000
Albumina Sérica, g/dl	3,6 ± 0,3 ^a (23)	3,7 ± 0,4 ^a (16)	4,0 ± 0,3 ^b (11)	0,015
HDL, mg/dl	46,8 ± 11,9 ^b (36)	49,4 ± 11,0 ^b (22)	38,4 ± 6,4 ^a (13)	0,013
LDL, mg/dl	110,2 ± 29,2 (36)	120,4 ± 65,0 (22)	108,8 ± 32,2 (13)	0,637
Colesterol Total, mg/dl	186,0 ± 35,6 (36)	199,6 ± 68,1 (22)	184,1 ± 37,9 (13)	0,524
Triglicerídeos, mg/dl	146,1 ± 67,3 (36)	149,5 ± 75,0 (22)	185,8 ± 89,0 (13)	0,244
Glicose Sérica, mg/dl	102,1 ± 29,2 (36)	110,8 ± 15,9 (22)	101,6 ± 26,6 (13)	0,408

Valores apresentados como média ± desvio padrão. Número de amostras analisadas entre parêntesis (n). Letras diferentes em uma linha indicam diferença significativa entre os grupos (P<0,05) após ANOVA seguido de post hoc teste LSD.

No grupo todo estudado, a massa gorda total (Kg) apresentou correlação positiva com a área e o CMO de corpo inteiro, de coluna lombar e de antebraço (**Figuras 4 a 8**). Já a massa gorda expressa em percentual apresentou associação inversa com os parâmetros ósseos em todos os sítios ósseos avaliados (Figuras 4 a 8). Independente da forma de representação (em kg ou em %), após ajuste pela massa corporal total por correlação parcial, as associações significativas observadas entre a massa gorda e os parâmetros ósseos foram negativas em sua grande maioria (**Tabela 6**).

Figura 4 - Associações entre massa gorda (kg) e a área e o conteúdo mineral ósseo total (A e C) e entre o percentual de massa gorda e a área e o conteúdo mineral ósseo total (B e D) nos obesos estudados.



- Figura 5 - Associações entre massa gorda (Kg) e a área e o conteúdo mineral ósseo de coluna lombar (L1-L4) (A e C) e entre o percentual de massa gorda e área e o conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (L1-L4) (B e D) nos obesos estudados.

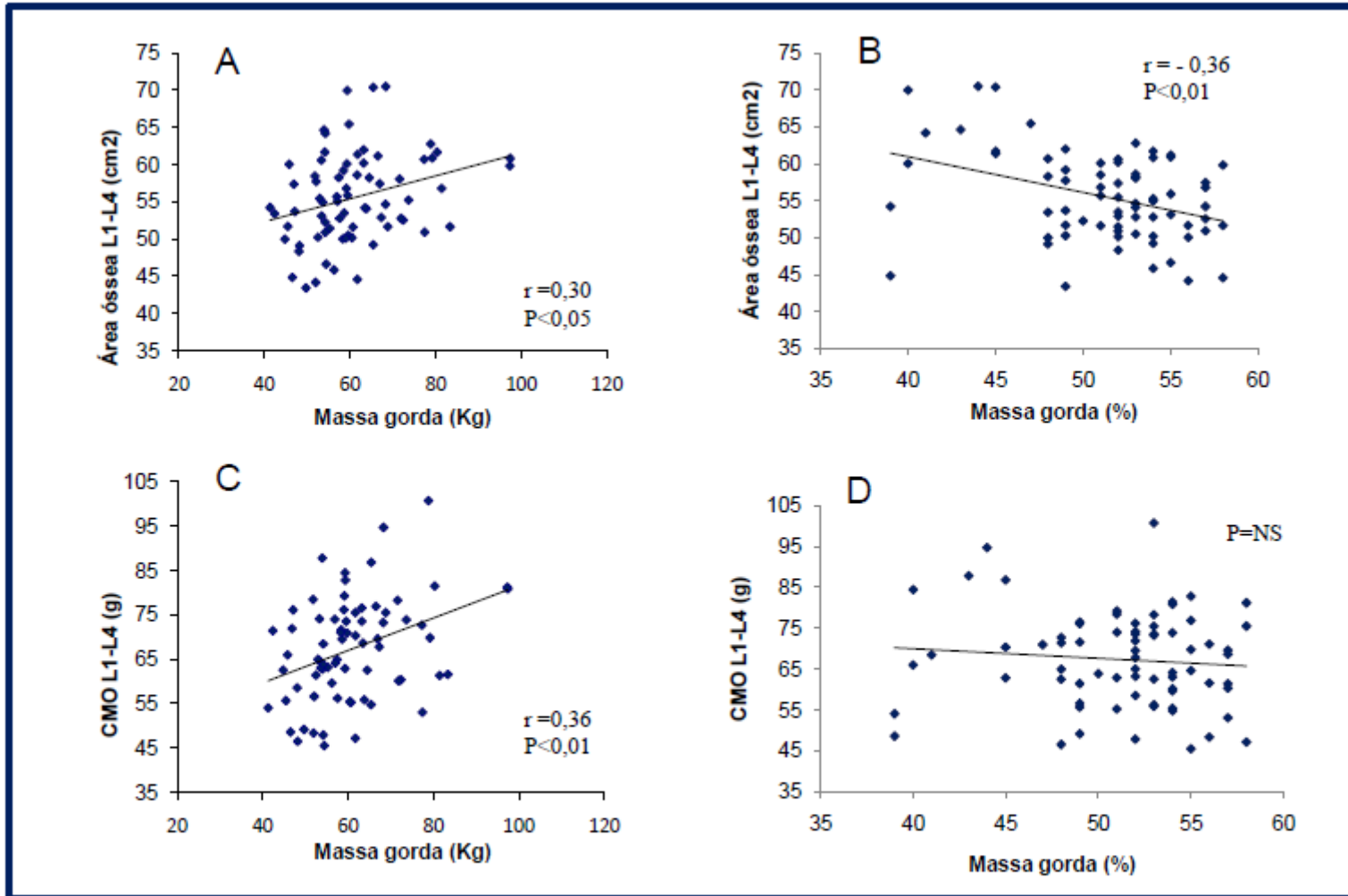


Figura 6 - Associações entre a massa gorda (KG) e a área e o conteúdo mineral ósseo de fêmur total (A e C) e entre o percentual de massa gorda e a área e o conteúdo mineral ósseo de fêmur total (B e D) nos obesos estudados.

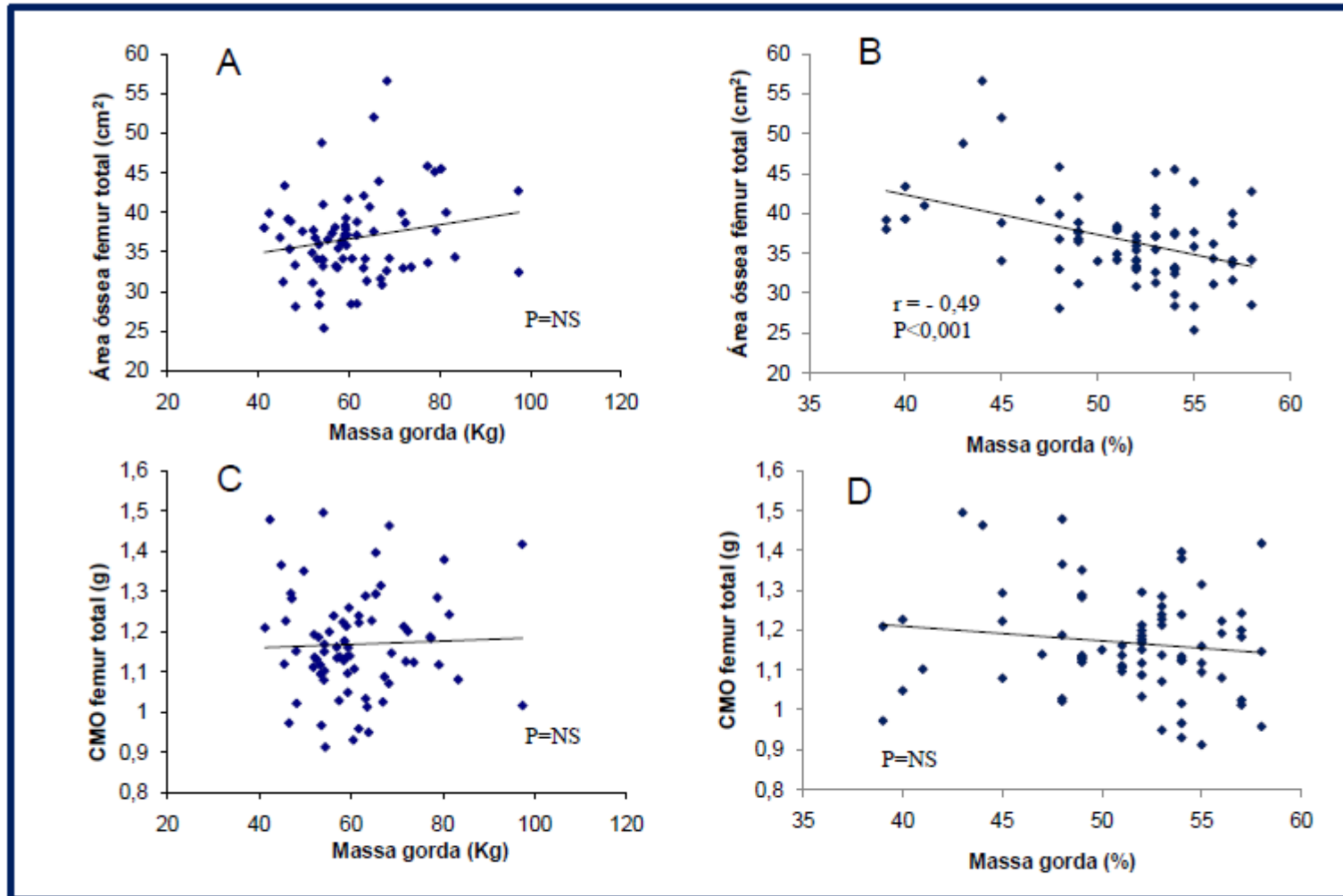


Figura 7. Associações entre a massa gorda (KG) e a área e o conteúdo mineral ósseo do colo do fêmur (A e C) e entre o percentual de massa gorda e a área e o conteúdo mineral ósseo do colo do fêmur (B e D) nos obesos estudados.

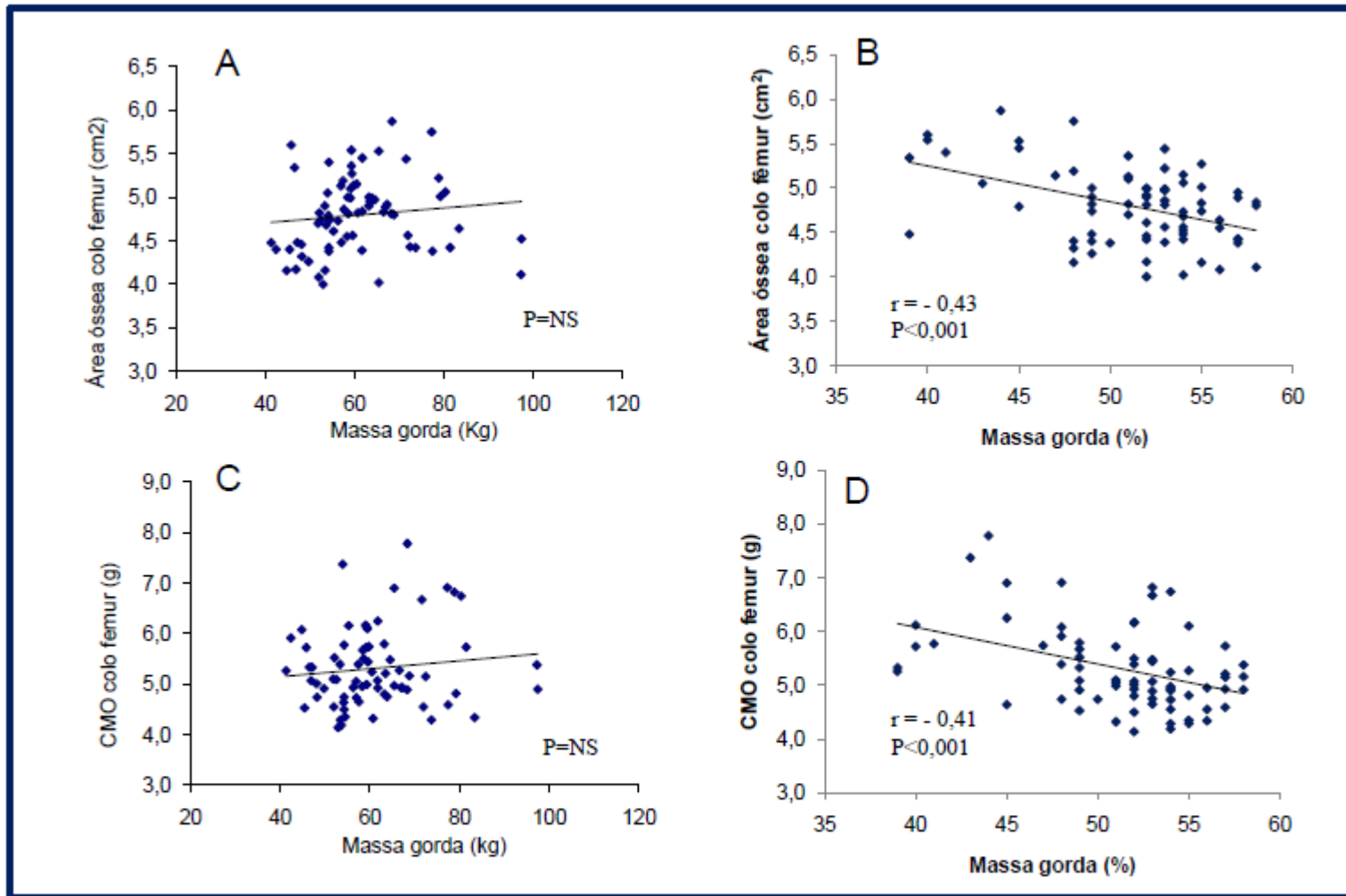


Figura 8. Associações entre a massa gorda (KG) e a área e o conteúdo mineral ósseo de rádio 33% (A e C) e entre o percentual de massa gorda e a área e o conteúdo mineral ósseo de rádio 33% (B e D) nos obesos estudados

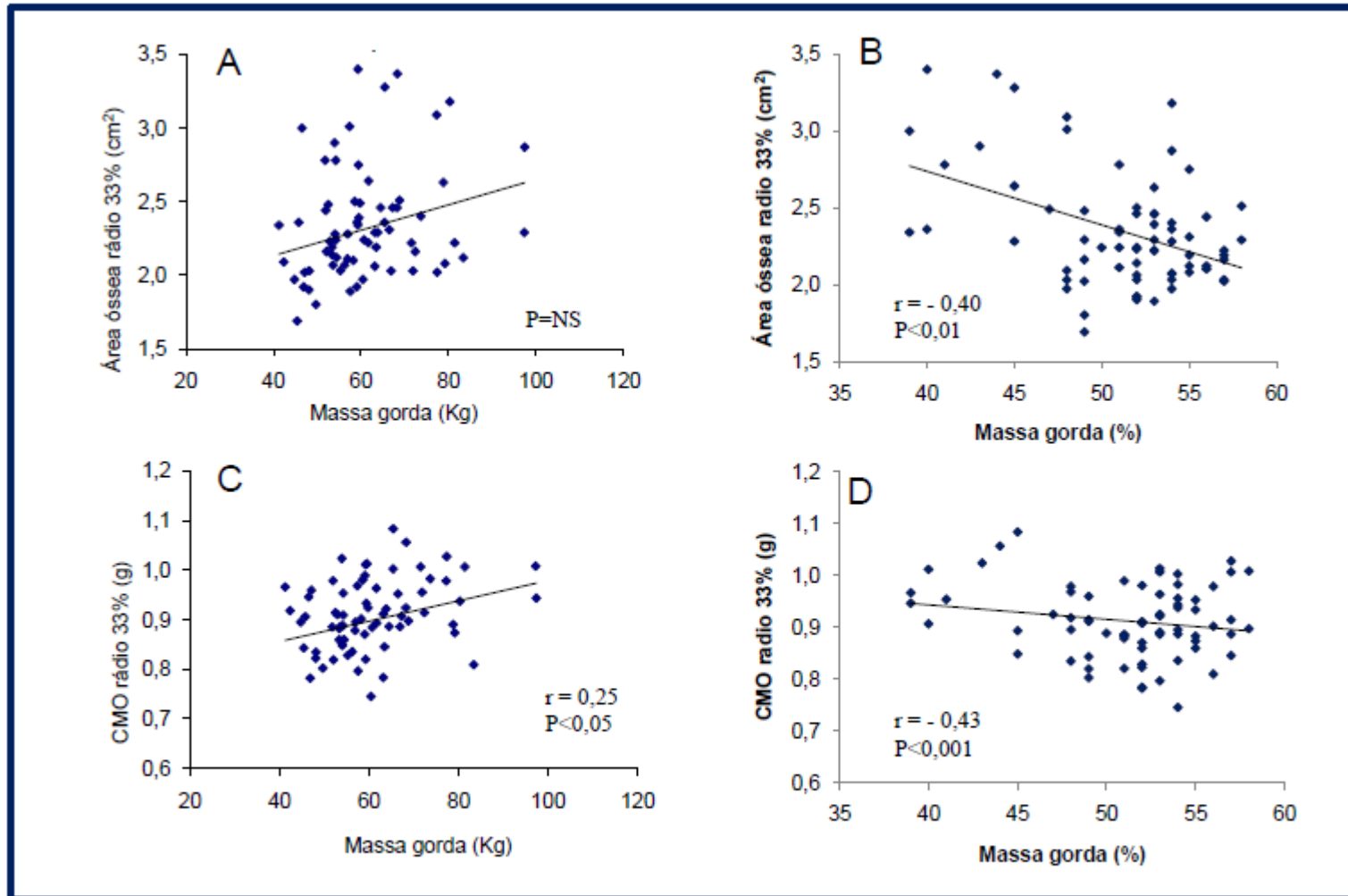


Tabela 6 - Coeficientes de correlação entre a massa gorda e os parâmetros ósseos avaliados após ajuste pela massa corporal total em todos os indivíduos obesos mórbidos estudados.

	Massa Gorda (kg)	Massa gorda (%)
<i>Corpo Inteiro</i>		
Área óssea	-0,510^c	-0,565^c
CMO	-0,505^c	-0,527^c
DMO	-0,246^a	
<i>Coluna Lombar</i>		
Área óssea	-0,399^b	-0,402^b
CMO		
DMO		
Zscore		0,299^a
<i>Fêmur Total</i>		
Área óssea	-0,567^c	-0,600^c
CMO	-0,473^c	
DMO		
<i>Colo Femoral</i>		
Área óssea	-0,502^c	-0,477^c
CMO	-0,467^c	-0,444^c
<i>Rádio 33%</i>		
Área óssea	-0,452^c	-0,439^c
CMO	-0,546^c	-0,526^c
DMO		
Zscore	0,334^b	0,400^b

Correlação parcial utilizando massa corporal total como variável de ajuste.

^a P<0,05; ^b P<0,01; ^c P<0,001

As associações positivas entre a massa gorda total (Kg) e os parâmetros ósseos nos diferentes sítios também foram observadas quando os grupos foram avaliados separadamente (**Tabela 7**). Após ajuste pela massa corporal total, por correlação parcial, as associações envolvendo a massa gorda total deixaram de existir. Nas mulheres na pós-menopausa, após o ajuste, a massa gorda passou a apresentar associação negativa com a área, o conteúdo e a densidade mineral óssea no fêmur total. A gordura total, expressa em percentual, apresentou associação (negativa) com os parâmetros ósseos apenas nas mulheres na menopausa após ajuste pela massa corporal total. (Tabela 7).

Associações positivas também foram observadas entre a gordura de tronco (Kg) e os parâmetros ósseos nos diferentes sítios nos três grupos avaliados separadamente. Após ajuste pela massa corporal total, por correlação parcial, não foram observadas associações significativas envolvendo a gordura de tronco (**Tabela 8**). A gordura de tronco expressa em percentual não apresentou associação com nenhum parâmetro ósseo avaliado em nenhum dos grupos estudados. Após ajuste pela massa corporal total a única associação significativa (e negativa) observada foi com a área óssea de coluna lombar nas mulheres pós-menopausa (Tabela 8).

Tabela 7 - Coeficientes de correlação entre massa gorda total e parâmetros ósseos antes e após o ajuste pela massa corporal total por grupo de obesos estudados.

	Gordura total (Kg)				Gordura total (%)							
	Menacme		Menopausa		Homens		Menacme		Menopausa		Homens	
	Pearson	Parcial*	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial
<i>Corpo Inteiro</i>												
Área óssea	0,445^b		0,708^a		0,760^b							
CMO	0,446^b		0,605^b		0,653^a							
Z-score					0,556^a							
<i>Coluna Lombar</i>												
Área óssea	0,433^b				0,568^a				-0,628^b			
CMO			0,430^a		0,626^a							
DMO					0,558^a							
Zscore					0,657^a							
<i>Fêmur Total</i>												
Área óssea			0,696^c	-0,466^a					-0,460^a			
CMO				-0,466^a					-0,506^a			
DMO				-0,473^a								
<i>Colo Femoral</i>												
Área óssea			0,530^a		0,645^a							
CMO					0,636^a							
<i>Rádio 33%</i>												
Área óssea					0,592^a							
CMO	0,400^a				0,590^a							
DMO	0,408^a		0,484^a		0,613^a							

* Correlação parcial utilizando massa corporal total como variável de ajuste. ^a P<0,05; ^b P<0,01; ^c P<0,001

Tabela 8 - Coeficientes de correlação entre massa gorda de tronco e parâmetros ósseos antes e após o ajuste pela massa corporal total por grupo de obesos estudados.

	Gordura tronco (Kg)						Gordura tronco (%)					
	Menacme		Menopausa		Homens		Menacme		Menopausa		Homens	
	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial	Pearson	Parcial
<i>Corpo Inteiro</i>												
Área óssea	0,452 ^b		0,667 ^b		0,755 ^b							
CMO	0,534 ^b		0,530 ^a		0,633 ^a							
DMO	0,377 ^a											
<i>Coluna Lombar</i>												
Área óssea	0,449 ^b									-0,674 ^b		
CMO					0,592 ^a							
Zscore					0,618 ^a							
<i>Fêmur Total</i>												
Área óssea			0,700 ^c									
CMO	0,400 ^a		0,462 ^a									
<i>Colo Femoral</i>												
Área óssea			0,625 ^b		0,696 ^b							
CMO					0,605 ^a							
<i>Rádio 33%</i>												
Área óssea					0,594 ^a							
CMO	0,404 ^a				0,578 ^a							
DMO	0,333 ^a											

* Correlação parcial utilizando massa corporal total como variável de ajuste. ^a P<0,05; ^b P<0,01; ^c P<0,001

5 DISCUSSÃO

A obesidade no Brasil alcançou elevados índices nos últimos anos. Segundo pesquisas de orçamento familiar (POF), o excesso de peso em adultos, quase triplicou entre os homens, de 18,5% em 1974-1975 para 50,1% entre 2008 - 2009. Nas mulheres este aumento foi menor, de 28,7% para 48% entre 2008-2009 (IBGE, 2010). Apesar deste aumento, há poucos estudos que abordem a quantidade de obesos mórbidos no Brasil. O estudo de Santos et al., (2010), mostrou que 0,6% da população apresentava obesidade mórbida em 2003, comparado com 5% nos EUA e 2% na Inglaterra. É de se esperar que estes índices tenham avançado nesta última década.

Juntamente com o aumento da obesidade, aumenta também a necessidade de maior entendimento das relações entre a obesidade e os agravos em saúde a ela relacionados. Além das dislipidemias, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, recentemente aspectos da saúde óssea potencialmente associada à obesidade tem recebido a atenção de pesquisadores. Os efeitos da massa gorda sobre a massa óssea, no entanto, não estão completamente esclarecidos. Neste estudo avaliamos diferentes grupos de obesos mórbidos e os resultados obtidos serão discutidos a seguir.

5.1 Características Gerais da População Estudada

Os participantes do nosso estudo por fazer parte de uma população heterogênea, foram separados por grupos, considerando o sexo e o estado fisiológico (pré- e pós menopausa). Em sua maioria eram jovens sendo o grupo com mais velho foi o de mulheres na menopausa (n=22), em que a idade variou entre 50-65 anos. O grupo de homens foi menor (n=13), e reflete o menor número de homens que foram atendidos no HNMD para tratamento da obesidade no período do nosso estudo.

Não houve diferença significativa do IMC nos três grupos estudados, mas houve diferença significativa na distribuição de gordura corporal. Apesar da obesidade extrema, prevaleceram algumas diferenças nas medidas antropométricas entre homens e mulheres.

Por exemplo, os homens apresentaram maior perímetro de cintura e menor perímetro de quadril tal como observado em indivíduos não obesos. Esse perfil de medidas antropométricas é normalmente associado com maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes e doença cardiovascular (Kaul et al., 2013). Em relação as medidas do perímetro do braço, não observamos diferença significativa entre os grupos estudados. O estudo das medidas do perímetro do braço tem sido utilizado para avaliação de estado nutricional, monitoramento além de ser um dos parâmetros de avaliação de saúde global de indivíduos adultos (Kamimura et al., 2005). Não encontramos estudos que correlacionassem medidas de perímetro de braço e estado nutricional em indivíduos obesos mórbidos. Sendo assim, estas medidas poderão ser utilizadas para monitoramento de estado nutricional no acompanhamento longitudinal destes indivíduos.

5.2 Composição Corporal

Nesse estudo a avaliação composição corporal foi realizada utilizando-se o DXA (iDXA), atualmente considerado o método padrão de referência. Apesar da massa corporal total bastante elevada, foi possível avaliar a composição corporal em todos os indivíduos em função do equipamento utilizado (iDXA) suportar peso de até 204 kg. Além disso, utilizamos a ferramenta de espelhamento contra-lateral de todos os indivíduos estudados, superando a potencial limitação da largura excessiva de tronco.

A composição corporal foi diferente entre os grupos estudados, tal como esperado. A característica própria dos indivíduos do sexo masculino de apresentar maior quantidade de massa magra que as mulheres foi também observada nos nossos resultados em obesos mórbidos. Os homens apresentaram menor percentual de gordura na região andróide (7% menor nos homens). No entanto, a diferença do percentual de gordura na região ginóide foi de maior magnitude (20% menor nos homens) e parece justificar que a taxa A/G tenha se apresentado maior no grupo de homens em relação às mulheres, mais uma vez tal como geralmente observado em populações não-obesas. Esta informação é importante quando nos referimos a composição corporal. A taxa A/G é preditora de risco de doença cardiovascular, síndrome metabólica e diabetes (Kuk et al., 2006; Kaul et al., 2012).

Embora a tecnologia utilizada pelo DXA não diferencie gordura subcutânea da gordura visceral, já foi demonstrado na literatura que as derivações logarítmicas das medidas da região andróide obtidas pelo DXA têm boa correlação com as medidas de gordura visceral obtidas pela tomografia computadorizada (Kaul et al., 2012). Esses achados permitiram o desenvolvimento de um *software*, ainda em teste, a ser utilizado pelo DXA para estimativa da gordura visceral, que por sua vez poderá contribuir ainda mais para o diagnóstico de complicações metabólicas e cardiovasculares decorrentes da obesidade.

Observamos também que o percentual de massa gorda no tronco foi menor nos homens em relação às mulheres na menacme. No entanto, a contribuição de gordura de tronco para o total de gordura no corpo foi maior no grupo de homens (razão gordura tronco/gordura total), sugerindo uma concentração de gordura na região central do corpo. Parte desses resultados pode ser explicado por diferenças próprias de gênero derivadas da atuação dos hormônios sexuais. A testosterona tem ação anabólica atuando na massa muscular, e contribui para a maior proporção de massa magra geralmente observada em homens (Reid, 2013).

Diferente do esperado, não foi observada diferença significativa na composição corporal entre os dois grupos de mulheres estudados, exceto para a MLG observada nas mulheres na pós-menopausa. Em geral, os estudos observam que a diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa contribui para o ganho de massa gorda (Reid, 2013). No nosso estudo em mulheres obesas mórbidas, não houve diferença significativa na massa gorda tanto expressa em termos absolutos (Kg) quanto em percentual. Não avaliamos neste estudo os níveis de estrogênio nos dois grupos de mulheres, não sendo possível avaliar a sua influência na composição corporal.

5.3 Marcadores do Metabolismo Ósseo e Exames Bioquímicos Gerais

Os exames bioquímicos dos participantes do estudo demonstraram que as concentrações dos metabólitos avaliados estavam em média adequadas.

As concentrações médias de 25(OH)D ($25,7 \pm 7,8$ ng/ml) encontravam-se

ligeiramente abaixo dos valores de referência considerados para definir estado nutricional suficiente (Deficiência: Inferior a 20,0 ng/dl; Insuficiência: 21,0 a 29,0 ng/dl; Suficiência: 30,0 a 100,0 ng/dl; Toxicidade: Superior a 100,0 ng/dl) de acordo com Holick e colaboradores (2011). O nosso resultado não refletiu o documentado em outros estudos em obesos, ou seja, a associação inversa entre obesidade e níveis baixos de 25(OH)D. Casagrande e colaboradores (2012) avaliaram 22 mulheres obesas com média de idade de 37 anos, que seriam submetidas a cirurgia bariátrica e na avaliação pré-cirúrgica os níveis de 25(OH)D se apresentaram em média 11.7 ng/dl (9.7–18.0), corroborando com o estudo de Snijder e colaboradores (2005) em que a obesidade se associou com baixos níveis de 25(OH)D e altos níveis de PTH. Dentre as possíveis explicações dos autores para a baixa concentração de 25(OH)D em obesos destacam-se a baixa exposição solar e alto estoque de 25(OH)D no tecido adiposo (Snijder et AL, 2005). Uma possível explicação para os nossos achados é o fato de que os participantes deste estudo não são completamente sedentários e residem em uma cidade com maior latitude e portanto maior incidência de raios UV ao longo do ano, o que deve favorecer a síntese cutânea desta vitamina. Outro motivo para estes resultados pode ser devido a características próprias dos indivíduos quanto a síntese cutânea da vitamina D por meio da ação dos raios ultravioleta B (Holick et al., 2007). Além disso, embora não tenha sido observada diferença significativa nos níveis de 25(OH)D em função da estação do ano em que a coleta de sangue foi realizada, é importante ressaltar que a maioria dos exames foi realizada nos meses mais quentes do ano (entre setembro de 2012 e fevereiro de 2013).

Os níveis de CTX e de osteocalcina também estavam em média adequados. No entanto, alguns estudos descrevem a associação de baixos níveis de osteocalcina em obesos. Avaliando crianças e adolescentes obesos, Rajakumar e colaboradores (2008) observaram que baixos níveis de osteocalcina estavam associados com deficiência de vitamina D. Pittas e colaboradores, (2009) observaram também correlação inversa entre osteocalcina e as medidas da gordura total pelo DXA em indivíduos idosos. Em geral, os marcadores de *turnover* ósseo apresentam-se alterados na pós-menopausa em resposta às alterações hormonais próprias do período (Reid, 2008). O aumento das concentrações circulantes dos marcadores de *turnover* ósseo refletem as alterações do metabolismo ósseo que resultam em perda óssea, especialmente nos primeiros anos pós-menopausa (Reid, 2008). No entanto, nas mulheres na pós-menopausa do nosso estudo, as concentrações de CTx

apresentaram-se associadas positivamente à massa óssea tanto no corpo inteiro, quanto na coluna e fêmur. Não se sabe até que ponto a obesidade mórbida dos pacientes avaliados pode ter contribuído para esses resultados, assim como para o fato de não termos observado diferenças nos marcadores de *turnover* ósseo entre grupo de mulheres menopausadas e os demais grupos estudados. Não houve diferença estatística nos níveis de LDL, triglicérides, colesterol total e glicose sérica entre os grupos, mas as concentrações se apresentaram elevadas em todos estes parâmetros, embora todos os indivíduos estivessem sendo acompanhados pelo serviço de endocrinologia do HNMD.

5.4 Massa Óssea

Tal como na população geral, os homens apresentaram maior CMO e maior área óssea do que as mulheres na menacme e as mulheres na pós – menopausa. Os nossos resultados foram semelhantes aos de Kim e colaboradores (2012) que considerou a hipótese de que o tamanho do corpo estaria associado com o conteúdo e área óssea nos diferentes grupos (homens, mulheres na pré-menopausa e mulheres na pós-menopausa).

No nosso estudo os valores de T-score (mulheres na menopausa) e Z-score encontravam-se adequados em todos os sítios estudados, exceto na coluna lombar onde observamos Z –score $\leq -2,00$ em 11% das mulheres na menacme, 18% nas mulheres na menopausa em 15% dos homens avaliados. Pela classificação SBDENS/ISCD, 2008, mulheres na menacme e homens com menos de 50 anos, o Z-Score deve ser utilizado. Valores $\leq -2,00$ desvios padrão são considerados como “baixa densidade óssea para a idade”, exceto se houver fatores de risco para osteoporose. Além disso, o Z-Score $\leq -2,00$ desvios padrão pode ser utilizado para inferir sobre causas secundárias de osteoporose. (Pinheiro, 2008). Consideramos que houve uma tendência a um Z-score mais baixo na coluna lombar dos participantes do estudo. Apesar dos valores de Z- score $\leq -1,00$ não ser classificado como baixa massa óssea, (SBDENS/ISCD, 2008) na coluna lombar dos indivíduos estudados, observamos que 62% dos homens apresentavam um Z-score menor $\leq -1,00$ seguidos de 36% das mulheres na menopausa e 32 % das mulheres na menacme.

Diversos estudos sugerem a hipótese de que a distribuição de gordura de forma

heterogênea poderia estar contribuindo para estes resultados. Os equipamentos DXA não são capazes de separar gordura visceral da subcutânea que é variável em percentagem e quantidade de acordo com o gênero, etnia e características antropométricas e isto pode representar um potencial fator de confusão na leitura dos resultados (Kim et al., 2012; Gonelli et al., 2013, Chang et al., 2013).

Nossos resultados corroboram com estes estudos que se referem a distribuição de gordura e possíveis interferências na leitura dos resultados dos equipamentos DXA disponíveis. O DXA, modelo iDXA é de utilização mais recente e utilizado com frequência em pesquisas. Este apresenta precisão superior aos outros equipamentos fornecidos pelo mesmo fabricante na análise de composição corporal (Wacker, 2006). Evans e colaboradores (2006) investigaram a possível interferência da gordura nas medidas da massa óssea no DXA (Hologic QDR 4500A) simulando o tecido gorduroso com pacotes de gordura com diferentes espessuras e mostrou que o aumento de massa de gordura (em espessura) impactou na diminuição da precisão do equipamento tanto nas medidas do BMD como no BMC do corpo todo e da coluna lombar. Em 2011, Yu e colaboradores também observaram menor precisão das medidas de massa óssea da coluna e fêmur total no DXA comparado com os resultados da QCT. Knapp e colaboradores (2012) avaliaram 3 grupos de mulheres pelo IMC. Os autores avaliaram o coeficiente de variação (CV) e a mínima variação significativa (LCV), calculando o erro de precisão entre as medidas e demonstrou que as mulheres com maior IMC, apresentaram maior erro de precisão dos valores do BMD medidos no DXA na coluna lombar, no colo femoral, no fêmur total e no corpo total. Esta tendência ao erro de precisão pode ser explicada porque o DXA para o cálculo do BMD assume que o tecido mole que recobre a coluna lombar tem a mesma composição do tecido mole de referência de ambos os lados da coluna (Knapp *et al.*, 2012). Porém, o tecido da cavidade abdominal não é mantido em uma posição rígida, portanto sua exata composição pode variar a cada escaneamento em um mesmo paciente. Com isso, o aumento da gordura corporal e a quantidade de gordura visceral pode elevar o potencial de variação do BMD devido à falta de homogeneidade do tecido mole entre os escaneamentos. Isto sugere que apesar da precisão ser considerada boa no iDXA, principalmente em adultos não obesos (Rothney *et al.*, 2012; Libber *et al.*, 2012) na análise da composição corporal, os resultados das medidas por região fornecidas pelo equipamento devem ser interpretados com cautela especialmente em indivíduos obesos mórbidos. Medidas seriadas do mesmo indivíduo com

reposicionamento na mesa de exame, garantir a qualidade técnica do operador, e da interpretação dos resultados seguindo as orientações do fabricante e as diretrizes clínicas da SBDENS/ISCD terão grande impacto na avaliação da massa óssea de obesos mórbidos, auxiliando no diagnóstico e acompanhamento estes indivíduos que potencialmente apresentam risco para baixa massa óssea.

5.5 Relação entre Massa Óssea e Massa Gorda

Quando estudamos a associação da massa gorda, expressa em termos absolutos (Kg), com a área e o conteúdo mineral ósseo de todos os sítios avaliados, encontramos uma associação positiva. Estas associações foram observadas em cada grupo avaliado separadamente e também foram observadas quando avaliamos todos os grupos em conjunto. Essas associações positivas envolvendo a massa total de gordura dos indivíduos são coerentes com a associação positiva do peso corporal total sobre massa óssea já relatada na literatura (Khosla *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1997; Douchi *et al.*, 2000). Esses estudos sugerem que o maior peso corporal dos obesos promoveria maior ação mecânica sobre os ossos, resultando em estímulo para formação óssea (Zhao *et al.*, 2008; Gilsanz *et al.*, 2009; Tseng *et al.*, 2009; Reid e Chang *et al.*, 2013).

Em contrapartida, a massa gorda expressa em percentual apresentou associação inversa com todos os sítios ósseos quando os grupos foram avaliados em conjunto. Quando avaliados separadamente, nenhuma associação entre o percentual de gordura total e massa óssea foi observada. Esses resultados sugerem que embora a massa de gordura (Kg) possa exercer algum efeito benéfico (via efeito mecânico) sobre a massa óssea, não há evidência de que a maior proporção de gordura (%) do organismo resulte em benefício para a massa óssea.

De forma consistente com essa hipótese, quando investigamos as correlações entre massa gorda e massa óssea no grupo todo após ajuste pela massa corporal total (por correlação parcial), observamos associações negativas entre gordura total (kg) e os parâmetros ósseos em todos os sítios estudados. Ao avaliar os grupos separadamente observamos que algumas dessas associações negativas (após o ajuste pela massa corporal

total), a saber: com a área óssea da coluna lombar, área óssea e conteúdo mineral ósseo do fêmur total, são mantidas apenas no grupo de mulheres na pós-menopausa. Em relação a gordura de tronco em percentual, as associações com a massa óssea deixaram de existir em todos os sítios ósseos avaliados, exceto na área óssea da coluna lombar onde houve associação negativa no grupo de mulheres na pós-menopausa.

Embora não tenhamos observado diferença significativa na massa gorda nas mulheres na pós-menopausa em relação às mulheres na menacme, espera-se que com o envelhecimento, os osteoblastos presentes na medula óssea são substituídos por adipócitos e este aumento de gordura na medula óssea está inversamente correlacionado com o volume trabecular ósseo (Kim, 2010). Esse mecanismo poderia, ao menos em parte, explicar as associações negativas entre massa gorda e massa óssea apenas nas mulheres na pós-menopausa.

A avaliação da composição corporal é muito diferente da medida do peso, embora as duas estejam certamente relacionadas. A avaliação da composição corporal trata do percentual e da distribuição de tecido adiposo e tecido magro no corpo. Embora muitos estudos tenham associado os extremos ponderais a estados mórbidos, reconhecemos cada vez mais que o percentual e a distribuição de gordura e de tecido magro é tão ou até mesmo mais importante que o peso corporal total em vários estados mórbidos (Bonnick, 2012).

Apesar do DXA (iDXA) nos garantir a possibilidade de avaliar a composição corporal de obesos mórbidos, a análise dos sítios ósseos permanecem em questionamento pois no obeso, principalmente no obeso mórbido há uma mobilização da gordura nos diferentes posicionamentos durante o exame, e a quantidade de gordura subcutânea e visceral que difere entre os indivíduos também pode estar interferindo na leitura dos resultados.

Precisamos de mais estudos que envolvam este grupo de indivíduos. Os equipamentos DXA mais recentes suportam pessoas mais pesadas e maiores e é preciso para avaliação da composição corporal nos obesos extremos. Ainda não está esclarecido se o mesmo é válido para avaliação da massa óssea nesses pacientes.

Nossos resultados corroboram com estudos anteriores que detectaram correlação inversa entre BMD da coluna lombar e obesidade, principalmente a central (Tseng *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2010; Gonnelli *et al.*, 2013), sugerindo que, através de diversos mecanismos, como por exemplo, hormonais e metabólicos, a massa gorda poderia ter

impacto negativo sobre a massa óssea. Ainda assim, apesar do efeito potencialmente negativo da gordura sobre a massa óssea este fato não se traduziu em inadequação da massa óssea nos participantes estudados.

6 CONCLUSÃO

De forma geral, consideramos que a massa óssea se mostrou adequada nos obesos estudados em todos os sítios ósseos avaliados. Assim como observado na população em geral, os homens apresentaram maior área óssea e maior conteúdo mineral ósseo em todos os sítios ósseos estudados, embora sem evidência de melhor adequação da massa óssea nesse grupo em relação às mulheres.

Dentre os sítios ósseos avaliados, a coluna lombar foi o que se apresentou com o maior índice de inadequação. Não se sabe até que ponto a massa de gordura abdominal pode interferir na avaliação da massa óssea nessa região. Estudos que avaliem a precisão dos densitômetros na avaliação da massa óssea de coluna lombar em obesos mórbidos são necessários para garantir a qualidade da informação e a interpretação adequada dos resultados.

Diferente do que tem sido observado na literatura em indivíduos obesos, não observamos inadequação de vitamina D nos obesos mórbidos estudados. Ainda assim, mesmo dentro de uma faixa de variação considerada adequada, as mulheres na menopausa que apresentaram maiores concentrações de vitamina D apresentaram também melhor adequação da massa óssea em fêmur total.

Nossos resultados sugerem que, descontado o efeito da massa corporal, a gordura parece influenciar negativamente a massa óssea, especialmente nas mulheres na pós-menopausa. No entanto, não havendo evidência de inadequação da massa óssea nos pacientes estudados, é possível que o efeito mecânico benéfico da massa corporal sobre a massa óssea tenha sido capaz de se sobrepor ao efeito prejudicial da gordura sobre a mesma.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J.E. Dual energy X- ray absorptiometry. In: *Grampp S (ed.) Radiology of Osteoporosis*. Springer–Verlag (2nd ed), p.105-124, Berlin, Germany, 2008.
- ANDREOLLI, A.; Scalzo G.; Masala S.; Tarantino U.; et al. G. Body Composition Assessment by dual –energy X-ray Absorptiometry (DXA). *Radiol Med* 114: p.286-300, 2009.
- ALLORI, A.C. et al. Biological Basis of Bone Formation, Remodeling, and Repair –Part I: Biochemical Signaling Molecules. *Tissue Engineering:Part B*: vol.14 n: 3, p 259-273, 2008
- BARON, R. Anatomy and Ultrastructure of Bone. In: *Raven Press (ed.) Primer on the Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd ed, Section 1; 3-9. 1993.
- BLAKE, G.M.; Naeem M.; Boutros M. et al. Comparison of effective dose to children and adults from dual energy X- ray absorptiometry examinations, *Bone*; 38: p.935-942, 2006.
- BLAKE, G.M.; Rea J.A.; Fogelman I. Vertebral morphometry studies using dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.*, 27(3): p.276-90, 1997.
- BLUM, M.; Harris S.S.; et al. Must A., Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 73:27–32, 2003.
- BONNICK, S. L.; Novas Aplicações para DXA. In: *Densitometria Óssea na Prática Clínica, Aplicação e Interpretação*. pp. 184-221, 2012.
- BROWNBILL, R.A.; Ilich J.Z. Measuring body composition in overweight individuals by dual energy X-Ray absorptiometry. *BMC Med Imaging*. 5 (1):1, 2005.

- CALLAWAY, C. W.; et al. Circunferences. In: *LOHMAN, T.G.; A.F.; MARTORELL, R. Antropometric Standartization Reference Manual Human Kinetics*. Books, 1988.
- CANALIS, E.; Centrella M. et al., Insulin–like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest*.83:60-65, 1989.
- CANALIS, E. Regulation of Bone Remodeling. In: *Raven Press (ed.), Primer on the Metabolic diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, (2nd ed), p 33-37, 1993.
- CANALIS, E. Mechanism of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Clin Endocrinol Metab*. 81:3441-7, 1996.
- CAO, J. J. Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopedic Surgery and Research*, 15; 6:30, 2011.
- CARVER, T. E.; Christou N. V.; Andersen R. In Vivo Precision of the Assessment of Total Body Composition and fat distribution in severely obese patients. *Obesity J*. doi 10.1002/oby.20323, Epub, 2013.
- CASAGRANDE, D.S.; Repetto G.; Mottin C.C.et al. Changes in Bone Mineral Density in Women Following 1-Year Gastric Bypass Surgery. *Obes. Surg*. 22: 1287-1292, 2012.
- CHANG-SUNG, et al. Inverse Relationship between Central Obesity and Osteoporosis in Osteoporotic Drug Naive Elderly Females: The Tianliao Old People (TOP) Study. *J. Clin Densitometry* 16 (2):204-211, 2013.
- CHEN, Z.; Lohman T.G.; Stini W.A. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? *J Bone Miner Res*. 12:144–51, 1997.
- CLIFFORD, J. R. et al. Fat, and Body Composition: Evolving Concepts in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Am J Med*, 122:409-414, 2009.

CLOWES, J.A.; Eastell R. Vertebral Fracture Assessment. In: *Primer on the Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ASBMR(ed) seventh Edition*.36: 186-187, 2008.

COMPSTON, J. Guidelines for the management of osteoporosis. The present and the future. *Osteoporos Int*.16:1173-1176, 2005.

DELMAS, P.D.; Eastell R.; Garnero P.et al. *Osteoporos Int*, 11(Suppl 6):S2-17, 2000.

DI LORGI, N.; Ashley O. M., et al. Bone Acquisition in healthy Young females is reciprocally related to marrow Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2977-2982, 2010.

DOUCHI, T.; Oki T.; Nakamura S.et al. The effect of body composition on bone density in pre and postmenopausal women. *Maturitas*. 27:p.55–60, 1997.

DOUCHI, T.; Yamamoto S.; Oki T. et al. Relationship between body fat distribution and bone mineral density in premenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol*.95:722–725, 2000.

DRAKE, M.T. et al. In:*Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. ASBMR(ed.)*,seventh edition, 41:208-213, 2008.

ELLIS, K.J. Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiological Reviews*. 80: 649-680, 2000.

EVANS, E., et al. Simulated Change in body fatness affects hologic QDR 4500A Whole body and central DXA bone measures. *J Clin Densitometry*, v.3, p: 315-22, Jul 2006.

FAIBISH, D, Boskey A. Mineralization In Feldman D, Glorieux F, Pike JW, *Eds Vitamin D*. p 477-496, 2005.

FELSON, D.T., et al Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 8(5):567-73, 1993.

FLEISCHER, J. The Decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metabol.* 93:3735-40, 2008.

FRISANCHO, A. R. New Norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*, v. 34, n. 11, p.2540-45, Nov 1981

GILSANZ, V.; Chalfant J.; Ashley O. et al. Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(9): 3387-3393, 2009.

GONNELLI, S.; Caffarelli C.; Tanzilli L. et al. The Associations of Body Composition and Fat Distribution with Bone Mineral Density in Elderly Italian Men and Women. *J Clin Densitometry* 16(2):168-177, 2013.

GRIFFITH, J.F.; Genant H. K. New Imaging Modalities in Bone. *Curr Rheumatol.* 13:241-250, 2011.

HEANEY, R. P. Biologia óssea na saúde e na doença. Guia prático. In: Shils, M.; Ross, A. C. *Tratado de Nutrição Moderna na saúde e na doença.* São Paulo. Editora Manole. v.2 p.1417-1429, 2003.

HEINOMEN, A. et al. Randomized controlled trial of effect of high- impact exercise on select risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet.* 348:1343-1347, 1996.

HOLICK, M. F., Gordon C. M., The Hormone Foundation's: Patient guide to vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 7:1-2, 2011.

HSU, Y.H.; Venners S.A.; Terwedow H.A. *et al.*, Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 83:146–54, 2006.

IBGE - *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão do Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Obesidade no Brasil; 2010.

JANICKA, A.; Wren T.A.; Sanchez M.M. *,et al.*, Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 92:143–7, 2007.

JOHNELL, O.; Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*, 16 (Suppl.2): S3–7, 2005.

JOHNSTON C.C.; Epstein S. Clinical biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am*. 12(3): 559-69, 1981.

JURIMAE, J.; *et al.*, The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on the bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Min Metab*, 26:618-623, 2008.

KAMIMURA, M. A. *et al.* Avaliação Nutricional. In: MANOLE (Ed). *Nutrição Clínica no Adulto*, 2005.

KANIS, J.A.; Melton L.J.; Christiansen C. *et al.*, The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner Res* 9:1137-1141, 1994.

KAUL, S.; *et al.* Dual –Energy X Ray Absortometry for Quantification of Viscera Fat. *Obesity*, 20 (6):1313-1318, 2012.

KELLY, T.; Yang W.; Chen C.S. *et al* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 32:1431–7, 2008.

KHOSLA, S.; Atkinson E.J.; Riggs B.L. et al. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res*, 11:857–863, 1996.

KIM, J. H.; Choi H. J.; Shin C. S. et al. Fat Mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporosis Int*. 23:2009-2016, 2012

KIM, K. C.; Shin D. H.; Lee S. Y. et al. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. *Yonsei Med J* 51 (6): 857-863, 2010.

KIMBALL, S.; Fuleihan G.; Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 45(4):339-414, 2008.

KNAPP, Karen M, Welsman Joanne R. Welsman, et al.; Obesity Increases Precision Errors in Dual –Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. *J Clin Densitometry* 15(3):315-319, 2012

KUBIK JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The impact of bariatric surgery on psychological health. *J Obes*. doi: 10.1155/2013/837989. Epub 2013.

KUK, J.L. et al. Visceral fat is an independent predictor of all –cause mortality in men. *Obesity Silver*. 14(2): 336-41, 2006.

LAU, E.M.; Chan Y.H.; Chan M. et al. Vertebral deformity in Chinese men: prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue Int*. 66:47–52, 2000.

LAZARETTI, M.; Saraiva G. Marcadores Bioquímicos da Remodelação óssea na prática clínica. *Arq Bras. Endocrinol Metab.*, 46(1):72-78, 2002.

LEE N. K., et al.; Endocrine regulation of energy metabolismo by the skeleton. *Cell. NHI Public Access.*; 130(3): 456-469, 2007.

LEWIECKI, E.M.; Laster A.J. Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(11): 4215-22, nov, 2006.

LIBBER, J.; Binkley N.; Krueger D. Clinical Observations in total Body DXA: Technical Aspects of Positioning and Analysis. *J Clin Densitometry.* 15(3):282-289, 2012.

MARTINS, M.O., LOPES, M. A. Perímetros: In: Petroski E. L. Antropometria, técnicas e padronização, 2ª ed. Porto Alegre; Pallotti, 2003.

MC CARTHY, T.L, Centrella M.;Canalis.E.; Cyclic AMP induces insulin -like Growth Factor I Syntesisin osteoblast-enriched cultures. *J Biol Chem* 265:15353-15356, 1990.

MEIRELLES, E. Diagnóstico por imagem na osteoporose. *Arq Bras Endocrinol* 43:6, 1999.

MENDONÇA, L.M.; Densitometria óssea. In: Reumatologia Essencial, ed (1): 23,p 236-246, 2009.

MOAYYERI, A.; Luben R.N.; Wareham N.J., et al., Body fat mass is a predictor of risk of osteoporotic fractures in women but not in men: a prospective population study. *J Int Med.*, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02443, 2011.

NGUYEN, T.V.; Howard G.M.; Kelly P.J.et al. Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol*, 147:3–16, 1998.

NIH - National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults; *NIH Publication* No. 98-4083, 1998.

NOGUÉS, X, Goday A.; Pena M.J.; Benaiges D.et al. Bone mass loss after sleeve gastrectomy: A prospective comparative study with gastric bypass. *Cir Esp.* 88(2):103–109, 2010.

NORDIN, B.E.; Need A.G.; Morris H.A. et al. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J Clin Endocrinol Metab* 123(9):1615-22, 1993.

PINHEIRO, M., Como diagnosticar e tratar osteoporose. *Rev Bras Med.*, ed Moreira Jr. p. 103-109; nov, 2008.

PITTAS, A.G.; Harris S.S.; Eliades M.; Stark P. et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3): 827-32, 2009.

RAJAKUMAR, et al., Vitamin D status and response to Vitamin d(3) in obese vs. non – obese African American Children. *Obesity* 16(1):90-5, 2008.

RALSTON, S.H., Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87(6): 2460-6, 2002.

REID, I. R. Relationships between Body Fat and Bone Mass. In: *Nutritional Influences on Bone Health*, Chapter 9, p 83- 91, P. Burckhardt et al. (eds.), 2013.

REID, I.R. Plank LD, Evans MC., Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:779–782, 1992.

REID, I.R. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*; 19:595–606, 2008.

REID, I R. Menopause. In: *Primer on The Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Seventh Edition Chapter 19. 95-97, 2008.

REID, IR. Relationships between body fat and bone mass. In: P.Burckhardt et al (eds.), *Nutritional Influences on Bone Health*, p 83-92. DOI 10.1007/978-1-4471-2769-7_7. Springer-Verlag London, 2013.

ROSEN, C.J Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.*; 2: p 35–43, 2006.

ROTHNEY, M.; Martin F.; Xia Y. et al. Precision of GE Lunar iDXA for the measurement of total and regional body composition in non obese adults. *J Clin Densitometry*. 1-6, 2012.

SANTOS, L. M.; Oliveira I. V.; Peters L. R. et al. Trends in Morbid Obesity and in Bariatric Surgeries Covered by the Brazilian Public Health System. *Obes Surg*. 20:943-948, 2010.

SCHNEIDER, R. Imaging of Osteoporosis. *Rheum Dis. Clin N Am*, 39: 609-631, 2013.

SNIJDER, M.B.; Van Dam R.M.; Visser M. et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J. Clin Endocrinol Metab*. 90(7): 4119-23, 2005.

SOWERS, M.; Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res.*; 11:1052-60, 1996.

TAYLOR, A.F.; Saunders M.M.; Shingle D.L. et al. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2(1):35-43, 2006.

TERMINE, J. D. Bone Matrix Proteins and the Mineralization Process, In: Raven Press, *Primer on the metabolic diseases and disorders of mineral metabolism*, 2nd ed, Chapter 4: 21-25,1993.

TOOMBS, R. J. ; Ducher G.; Shepherd J. A., et al.,The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity*, 20(1): 30-9, 2012.

TSENG, Y. H.; Huang K. C.; Liu M.et al. Association between metabolic syndrome (MS) and bone mineral loss: a cross-seccional study in Puli Township in Taiwan. *Arquives of Gerontology and Geriatrics*, 49:2537-540, 2009.

VAN, DER KOOY.; Seidell J.C. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 17:187-96, 1993.

VENKEN, K. et al. In: *ASBMR (ed.), Primer on the Metabolic diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, (7nd ed), Gonadal Steroids. Chapter 24., p 117-121, 2008.

VIEIRA, J.G. Considerações Sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo e sua Utilidade Prática. *Arq Bras Endocrinol Metab.*,43(6), 1999.

WACKER,W.K. ; Barden H.S.; Franz J.R. et al. Precision Comparision Between the Lunar iDXA and Lunar Prodigy Bone Densitometers. *J. Bone Miner.Res* 21(Suppl 1): S355- Sep, 2006

WILLIAMS, S.E. Metabolic Bone Disease in the Bariatric Surgery Patient. *J. Obesity*. DOI: 10:1155/2011/634614, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO (Technical Report Series, No. 894). Consulation. Geneva: *World Health organization*, 2000.

YU, E.; Thomas B. J.; Brown J. K.et al., Simulated Increases in Body Fat and Errors in Bone Mineral Density Measurements by DXA and QCT. *Journal of Bone Mineral Research*, 27 (1): 119-124, 2012.

ZHAO, L.J.; Jiang H.; Papasian C.J. *et al.*, Correlation of obesity and osteoporosis: effect of at mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.*, 23:17–29, 2008.

ZHAO, L.J.; Liu Y.J.; Liu P.Y.*et al.*, Relationship of obesity with osteoporosis. *J. Clin Endocrinol Metab.*, 92: p 1640–6, 2007.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

(Resolução nº 196/96 – Conselho Nacional de Saúde)

Este termo de consentimento refere-se à participação como voluntário(a) no projeto de pesquisa “Influência da cirurgia bariátrica sobre a massa óssea em indivíduos obesos mórbidos”.

Embora a cirurgia bariátrica resulte em perda de peso significativa e duradoura além de reverter muitas das complicações da obesidade, ela pode estar associada a deficiências de cálcio e vitamina D e perda de massa óssea. O objetivo deste estudo é identificar possíveis alterações na saúde óssea após a cirurgia bariátrica.

Este estudo está sendo realizado pela médica Marise Crivelli, aluna do Curso de Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, sob orientação da Prof^a Dr^a. Flávia Fioruci Bezerra.

Participando deste estudo, você será solicitado (a) a fazer exames gratuitos de densitometria óssea no Instituto de Nutrição da Uerj antes da cirurgia, 6 meses depois e um ano depois da cirurgia. Além disso, os resultados dos exames laboratoriais de rotina solicitados pela Clínica de Reumatologia para o seu acompanhamento serão utilizados para fins acadêmico-científicos.

A densitometria óssea é um exame simples, de mínima exposição à radiação, indolor, que ajuda a prevenir a osteoporose. O estudo apresenta risco mínimo inerente a execução do exame de densitometria óssea. Como participante do estudo, você receberá os laudos dos exames de densitometria óssea e a avaliação da composição corporal. Os custos com o transporte até o local de realização da densitometria óssea serão de responsabilidade do pesquisador.

A participação neste estudo não é obrigatória e não contempla qualquer remuneração. Você pode desistir da participação no projeto a qualquer momento, sem qualquer constrangimento.

O pesquisador declara que os resultados desta pesquisa não serão usados com fins comerciais, e coloca-se a disposição para maiores esclarecimentos no telefone 2334-0679 r. 218.

Flávia Fioruci Bezerra – Orientadora
Rua São Francisco Xavier, 524, sala 12034 Bl.D
Tel: 21 2334-0679 r. 218
e-mail: flaviafb@uerj.br

Marise Crivelli – Pesquisadora
Tel: 21 2334-0679 r.218
e-mail: marise.crivelli@terra.com.br

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO, e entendi os objetivos, riscos e benefícios estando de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer punição ou constrangimento.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do (a) Voluntário (a): _____

Caso haja dificuldade de contato com o pesquisador e o orientador, fazer contato com o Comitê de Ética em pesquisa do HNMD no endereço: Rua Cezar Zama 185 - Instituto de Pesquisas Biomédicas - Lins de Vasconcelos - RJ - tel 2599 5452 - e-mail: hnmd-083/hosmad/mar ou cep@hnmd.mar.mil.br

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Sujeito da Pesquisa

APÊNDICE B - Questionário para coleta de dados dos voluntários

DATA: ___/___/___

1 - DADOS PESSOAIS:

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Data nascimento: ___/___/___ sexo: feminino ___ masculino ___

Estado civil: solteiro ___ casado ___ viúvo ___ separado ___ divorciado ___

Etnia: branca ___ negra ___ outras ___ qual? _____

Escolaridade: alfabetizado ___ fundamental ___ médio ___ superior ___

Profissão: _____

Renda familiar (em salários mínimos): _____

2 - HABITOS DE VIDA:

a) Faz uso de bebidas alcoólicas? Sim ___ não ___

b) Com que frequência ingeriu bebida alcoólica no ultimo ano:

Diariamente? ___ número de doses ___

Até 2 dias/semana? ___ número de doses ___

Mais que 3 dias/semana? ___ número de doses ___

Quase nunca? ___

c) Fuma? Sim ___ não ___

Diariamente? ___ número de cigarros/dia ___

Quantos dias/semana? ___ número de cigarros/dia ___

Quantos dias/ano? ___ número de cigarros/dia ___

Nunca fumou ___

Com qual idade iniciou? ___ Com qual idade parou? ___

d) Exposição ao Sol: Sim ___ Não ___

- Tempo médio de exposição ao sol:

✓ 1 x por dia menos de 15 min ___

✓ 3x ou mais dias mais de 15 min ___

✓ 1 x por dia mais de 15 min ___

✓ Todo dia menos de 15 min ___

✓ 2x por dia menos de 15 min ___

✓ Todo dia mais de 15 min ___

✓ 2x por dia mais de 15 min ___

✓ Quase Nunca ___

✓ 3x ou mais dias menos de 15 min ___

✓ Nunca ___

- Uso de protetor solar: Sim ____ Não ____ Qual fator de proteção? ____

e) Atividade Física: Sim ____ Não ____

e.1) Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

____ dias por SEMANA. ____ Nenhum

e.2) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (NÃO INCLUI CAMINHADA)?

____ dias por SEMANA. ____ Nenhum

e.3) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração?

____ Dias por SEMANA. ____ Nenhum

e.4) Quanto tempo no total você gasta sentado (no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre) durante um **dia de semana**? Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

____ horas ____ minutos

e.5) Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de **final de semana**?

____ horas ____ minutos

3 - INFORMAÇÕES SOBRE A SAÚDE ÓSSEA:

a) Teve ganho ou perda de peso no ultimo ano? Sim ____ Não ____

- Quantos quilos? _____
- b) Qual era a sua altura aos 25 anos? _____
- c) Quebrou algum osso? Sim ____ Não ____
Qual? _____ Quando? _____
- d) Toma corticóide? Sim ____ Não ____ Qual a dose? _____
- e) Tomou corticóide no último ano? Sim ____ Não ____
Qual a dose? _____ Por quanto tempo? _____
- f) Fez uso de algum destes medicamentos?
Bisfosfonato (alendronato, risedronato, ácido zolendronico, Ibandronato) ____
Diureticos tiazidicos ____
SERMS (Raloxifeno –Tamoxifeno) ____
Heparina ____
Hormônios tireoidanos ____
Drogas anti epilépticas (Fenobarbital – carbamazepina - fenotiazidico)____
Ciclosporina ____
Benzodiazepínicos ____
- g) Faz suplementação de cálcio? Sim ____ Não ____
Qual a dose? _____ Tipo? _____ Por quanto tempo? _____
- h) Faz suplementação de vitamina D? Sim ____ Não ____
Qual a dose? _____ Tipo? _____ Por quanto tempo? _____
- i) Outros medicamentos em uso (nome, dose, tempo de uso)

- j) Faz suplementação de outras vitaminas? Sim ____ Não ____
Se sim, qual? _____
- k) Se do **Sexo Feminino** Responder:
Idade da primeira Menstruação: _____
Idade da Menopausa: _____

Quantos filhos? _____ Por quanto tempo amamentou: _____

Fez reposição hormonal? Sim ____ Não ____ Por quanto tempo? _____

Faz reposição hormonal? Sim ____ Não ____ Tipo? _____ Desde quando? _____

1) É portador de alguma destas doenças? _____

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Depressão | |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Espondilite anquilosante |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão | <input type="checkbox"/> Doenças Gastrintestinais |
| <input type="checkbox"/> AR | <input type="checkbox"/> Bulimia |
| <input type="checkbox"/> Lupus | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo |
| <input type="checkbox"/> Doença de Paget | <input type="checkbox"/> Hipertireoidismo |
| | <input type="checkbox"/> Hiperparatireoidismo |

APÊNDICE C - Anamnese de densitometria HNMD/UERJ

Data do exame _____

Matricula _____

Telefone _____

Nome: _____

Endereço: _____ Data de

Nascimento: _____ Sexo()F ()M

Estado Civil: _____ Cor:()Branca ()Negra()Parda ()Amarela

Escolaridade:()Analfabeto () 1º grau ()2º grau ()Superior. Profissão: _____

Há alguma chance de estar grávida? *sim* *não*

Fez exames com contraste nas últimas duas semanas? *sim* *não*

Peso: _____ Altura: _____

Medida da Cintura: _____

Medida do Quadril: _____

Medida de braço direito: _____

Medida de braço esquerdo: _____

1. Já fez densitometria alguma vez? sim não. Onde? _____

2. Ingeriu comprimido de cálcio nas últimas duas horas? sim não

3. Teve alguma perda ou ganho de peso significativo no último ano? sim não.

Em caso afirmativo, quantos quilos? _____

4. Tem implante metálico em alguma parte do corpo? sim não.

Em caso afirmativo, onde? _____

5. Tem prótese de silicone? sim não.

Em caso afirmativo, onde? _____

Sou responsável pela veracidade das informações acima.

Assinatura do paciente



MARINHA DO BRASIL

Hospital Naval Marcílio Dias
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HNMD)
Rua: Cezar Zama 185, Lins de Vasconcelos – RJ.
Tel: 2599-5452 E-mail: cep@hnmd.mar.mil.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 09/2012

O Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, analisou a resposta das pendências contidas no parecer nº 04/2012, referente ao protocolo de pesquisa nº 03.III.2012, segundo as normas éticas vigentes no país para pesquisa envolvendo seres humanos e emite seu parecer.

Projeto de Pesquisa: “*Influência da cirurgia Bariátrica sobre a massa óssea de indivíduos obesos mórbidos*”.

Pesquisadora responsável: Dr^a. Marise Crivelli

Instituição Responsável: Reumatologia / Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD)

Protocolo no CEP/HNMD nº: 03.III.12

Objetivo Geral:

Avaliar a influência da cirurgia bariátrica sobre a massa óssea em indivíduos obesos mórbidos.

Objetivos Específicos:

Avaliar a adequação da massa óssea em indivíduos obesos mórbidos com indicação Para realização de cirurgia bariátrica;

Avaliar as possíveis modificações da massa óssea em indivíduos obesos mórbidos após Seis meses da realização da cirurgia bariátrica;


Investigar associações entre o perfil bioquímico e a massa óssea de indivíduos obesos Mórbidos antes e após a cirurgia bariátrica.

Considerando que a hipótese de que o excesso de massa gorda pode ser prejudicial para a massa óssea, que é possível que indivíduos obesos mórbidos possam constituir um grupo particularmente susceptível à perda óssea, que as pendências foram sanadas e que este estudo poderá contribuir de forma importante para uma avaliação mais precisa das alterações ósseas decorrentes da obesidade mórbida e das modificações ósseas pós cirurgias bariátricas, este Comitê emite **Parecer Favorável** à realização da pesquisa.

Faz-se necessário apresentar a este CEP, relatório semestral até o término da pesquisa, caso a mesma seja realizada num período maior que seis meses, com o primeiro relatório previsto para setembro de 2012. Todavia, se realizada num período menor, deverá ser apresentado relatório final e cópia de todo trabalho logo que concluído, assim como este Comitê deverá ser informado sobre fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. Caso o projeto venha a ser interrompido, haverá necessidade de justificativa do pesquisador.

Situação do projeto: “Aprovado”.

CEP/HNMD, 19 de março de 2012.


ANDRÉ GERMANO DE LORENZI
Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md)
Coordenador do CEP