

LUANA GERHEIM MACHADO

**Gordura visceral medida por *DXA* está associada
com risco aumentado de fraturas não vertebrais
em mulheres idosas não obesas.
*São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues
Pereira

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Luana Gerheim

Gordura visceral medida por *DXA* está associada com risco aumentado de fraturas não vertebrais em mulheres idosas não obesas. *São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study* / Luana Gerheim Machado -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Gordura intra-abdominal 2.Adiposidade 3.Densitometria
4.Composição corporal 5.Fraturas por osteoporose 6.Mulheres 7.Envelhecimento
8.Estudos de coorte

USP/FM/DBD-324/17

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe,
mas o que você faz com aquilo que você
sabe.”*

Aldous Huxley

À minha filha Lara, que me inspira a ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu esposo Bruno, por presentear os meus dias com amor e sempre incentivar o meu trabalho.

Aos meus pais, Renata e Manoel, pela minha formação como pessoa e profissional, presença constante, amor e apoio incondicionais.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre iluminar meus caminhos nessa incrível jornada que é a vida.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, minha orientadora, pelo exemplo de determinação e êxito em tudo o que faz. Agradeço pela sua paciência, amizade, respeito e por ter acreditado em mim desde o início. Admiro muito a sua paixão pelo conhecimento!

À Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo, em especial à Profa. Dra. Eloísa Bonfá e ao Dr. Eduardo Borba, pela oportunidade e acolhimento.

À Valéria de Falco Caparbo, pela amizade, disponibilidade, colaboração em todas as fases do estudo, além de agradáveis cafés e caronas.

À Liliam Takayama, pela realização dos ensaios de PTH e vitamina D, paciência, carinho e ajuda sempre gentil.

Aos demais colegas do Laboratório de Metabolismo Ósseo, em especial Jackeline Couto e Cláudia Benetti, pelas suas contribuições para essa tese.

À RDO Diagnósticos Médicos, pela realização dos ensaios bioquímicos dos marcadores do remodelamento ósseo.

Ao Diogo de Souza Domiciano, pelo exemplo de sucesso como pesquisador e companheirismo em todas as etapas desse projeto.

A todos que contribuíram com diferentes funções para a realização desse projeto desde o seu início, como Vera Lúcia Barbosa, Maria de Lourdes Floriano, Cristina Márcia Rodrigues Esteves, Maria Luíza Santili, Maria José da Silva Pinto e Eliana Maria Marcelino.

À Camille Figueiredo e Jaqueline Lopes, responsáveis pela realização do estudo de prevalência de fraturas do projeto SPAH, pela ajuda e dados fornecidos da avaliação inicial.

Ao Rogério Ruscitto do Prado, pela paciência, sugestões e importante auxílio na realização da análise estatística.

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes e à Profa. Dra. Márcia Scazufca, pela criação do projeto de pesquisa epidemiológica SPAH.

Às secretárias da Disciplina de Reumatologia, em especial Claudia e Mayra, pela ajuda valiosa em várias etapas do programa de pós-graduação.

Às secretárias de pós-graduação do programa de Ortopedia e Traumatologia, Tânia Borges e Rosana Costa, pelo importante suporte nos preparativos finais dessa tese.

Aos meus tios queridos, Heloína e Herval, grandes incentivadores dos meus estudos e pesquisas, além de instigarem minha paixão pelo metabolismo ósseo.

À minha querida irmã Sara, pelo apoio incondicional, torcida e amor tão fraterno.

À minha família (avós, tios, primos, afilhados, sogros, sobrinhos, cunhados), por serem meu ponto de apoio e base de quem eu sou.

À amiga Ana Beatriz, pela confiança e ensinamentos de vida.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, por deixarem minha vida mais leve e pela torcida constante.

Aos pacientes dessa pesquisa, por acreditarem na seriedade desse trabalho.

Conflito de interesse

Declaro não haver conflitos de interesse na elaboração desta tese.

Financiamento

Este projeto foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#03/09313-0, #04/12694-8, #09/15346-4), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (#300559/2009-7), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	7
3	MÉTODOS	9
3.1	População do Estudo São Paulo Ageing & Health (SPAH)	10
3.2	Variáveis Clínicas	13
3.3	Variáveis Laboratoriais	14
3.4	Avaliação de Fraturas.....	15
3.5	Avaliação de Densidade Mineral Óssea, Composição Corporal e Adiposidade Regional.....	15
3.6	Análise Estatística	18
4	RESULTADOS.....	19
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	36
7	ANEXOS	38
8	REFERÊNCIAS.....	41
	APÊNDICES	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	- 25-hidroxivitamina D
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CMO	- Conteúdo mineral ósseo
CTX	- Telo-peptídeo-C terminal do colágeno tipo 1
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio padrão
DXA	- Absorciometria por dupla energia de raios X (<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>)
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	- Intervalo de confiança
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de massa corporal
IOF	- <i>International Osteoporosis Foundation</i>
MVS	- Mínima variação significativa
OMS	- Organização Mundial de Saúde (<i>WHO: World Health Organization</i>)
OR	- Razão de chances (<i>odds ratio</i>)
P1NP	- Pro-peptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1
PRO-AIM	- Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade
PTH	- Hormônio da paratireoide
RM	- Ressonância magnética
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROIs	- Regiões de interesse (<i>region of interest</i>)
SAT	- Tecido adiposo subcutâneo (<i>subcutaneous adipose tissue</i>)
SPAH	- <i>São Paulo Ageing & Health</i>
TBS	- Escore de osso trabecular (<i>trabecular bone score</i>)
TC	- Tomografia computadorizada

- TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
- VAT - Tecido adiposo visceral (*visceral adipose tissue*)
- Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	População do estudo SPAH	12
Figura 2 -	Representação da região androide (A) com delimitações dos tecidos adiposos subcutâneo (SAT) e visceral (VAT)	16
Figura 3 -	Exemplo de exame de DXA de corpo total de um indivíduo do estudo realizado com o software APEX para análise da composição corporal e da adiposidade regional (A), incluindo a mensuração dos índices de adiposidade (B).....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas da avaliação inicial das mulheres com e sem fraturas não vertebrais incidentes	21
Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres com e sem fraturas não vertebrais incidentes	22
Tabela 3 - Características clínicas, laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres obesas/sobrepeso com e sem fraturas não vertebrais incidentes.....	23
Tabela 4 - Características clínicas, laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres não obesas com e sem fraturas não vertebrais incidentes.....	25
Tabela 5 - Modelos multivariados mostrando os ORs (95% IC) para fraturas não vertebrais por aumento nos parâmetros do VAT (100 g/massa, 10 cm ² /área e 100 cm ³ /volume) nas mulheres não obesas (IMC ≤ 27 kg/m ²) (n = 167)	27

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Parâmetros basais de VAT (massa, área, volume) das mulheres obesas/sobrepeso (n = 266) pelo status de fratura24
- Gráfico 2 - Parâmetros basais de VAT (massa, área, volume) das mulheres não obesas (n = 167) pelo status de fratura.....26
- Gráfico 3 - Análise de curva ROC dos valores de VAT (massa, área, volume) para risco de fraturas não vertebrais em mulheres não obesas. Os pontos de corte correspondentes de VAT foram: (A) 471,5 g (massa), (B) 97,8 cm² (área) e (C) 509,5 cm³ (volume).....28

RESUMO

Machado LG. *Gordura visceral medida por DXA está associada com risco aumentado de fraturas não vertebrais em mulheres idosas não obesas. São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O papel protetor da obesidade sobre a saúde óssea tem sido questionado, uma vez que a gordura visceral apresenta um efeito deletério sobre o osso. No entanto, até o momento, não existem estudos que avaliaram a associação entre a gordura visceral medida por absorciometria por dupla energia de raios X (DXA) com o risco de fraturas. **Objetivo:** Investigar a associação entre gordura visceral medida por DXA e incidência de fraturas não vertebrais em mulheres idosas da comunidade. **Métodos:** Este estudo de coorte longitudinal prospectivo de base populacional avaliou 433 mulheres com 65 anos ou mais. Um questionário clínico, incluindo história pessoal de fratura não vertebral por fragilidade foi realizado na avaliação inicial e após um tempo médio de seguimento de 4,3 anos. Todas as fraturas incidentes durante este período foram confirmadas por radiografia da região afetada. O tecido adiposo visceral (VAT) foi medido na região androide por DXA de corpo total através de um software específico. Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a associação entre gordura visceral e fraturas não vertebrais. **Resultados:** A média de idade era de $72,8 \pm 4,7$ anos e 28 fraturas não vertebrais osteoporóticas foram identificadas após um período médio de seguimento de $4,3 \pm 0,8$ anos. De acordo com a classificação de Lipschitz para o estado nutricional de idosos, 38,6% das mulheres eram não obesas ($IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$) e 61,4% foram consideradas como sobrepeso/obesas ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$). Após o ajuste para idade, raça, fratura prévia e densidade mineral óssea (DMO), o VAT (massa, área e volume) teve uma associação significativa com a

incidência de fraturas não vertebrais apenas em mulheres idosas não obesas (VAT massa: OR 1,42, IC 95% 1,09-1,85, $p = 0,010$; VAT área: OR 1,19, IC 95% 1,05-1,36, $p = 0,008$; VAT volume: OR 1,40, IC 95% 1,09-1,80, $p = 0,009$). **Conclusão:** Este estudo sugere um efeito negativo da adiposidade visceral sobre a saúde óssea em mulheres não obesas.

Descritores: Gordura intra-abdominal; Adiposidade; Densitometria; Composição corporal; Fraturas por osteoporose; Mulheres; Envelhecimento; Estudos de coorte

ABSTRACT

Machado LG. *Visceral fat measured by DXA is associated with increased risk of non-spine fractures in nonobese elderly women. São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: The protective effect of obesity on bone health has been questioned because visceral fat has been demonstrated to have a deleterious effect on bone. However, to date, there have been no studies evaluating the association between visceral fat measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) with fracture risk. **Objective:** The aim of this study was to investigate the association of visceral fat measured by DXA with the incidence of non-spine fractures in community-dwelling elderly women. **Methods:** This longitudinal prospective population-based cohort study evaluated 433 community-dwelling women aged 65 years or older. A clinical questionnaire, including personal history of a fragility fracture in non-spine osteoporotic sites, was administered at baseline and after an average of 4.3 years. All incidences of fragility fractures during the study period were confirmed by affected-site radiography. Visceral adipose tissue (VAT) was measured in the android region of a whole-body DXA scan through a specific software. Logistic regression models were used to estimate the relationship between visceral fat and non-spine fractures. **Results:** The mean age was 72.8 ± 4.7 years, and 28 incident non-spine osteoporotic fractures were identified after a mean follow-up time of 4.3 ± 0.8 years. According to the Lipschitz classification for nutritional status in the elderly, 38.6% of women were nonobese ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) and 61.4 % were obese/overweight ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$). After adjusting for age, race, previous fractures, and bone mineral density (BMD), VAT (mass, area, volume) had a significant association with the incidence of non-spine fractures only in nonobese elderly women (VAT

mass: OR 1.42, 95 % CI 1.09-1.85, $p = 0.010$; VAT area: OR 1.19, 95 % CI 1.05-1.36, $p = 0.008$; VAT volume: OR 1.40, 95 % CI 1.09-1.80, $p = 0.009$).

Conclusion: This study suggests a potential negative effect of visceral adiposity on bone health in nonobese women.

Descriptors: Intra-abdominal fat; Adiposity; Densitometry; Body composition; Osteoporotic fractures; Women; Aging; Cohort studies

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e a osteoporose são dois grandes problemas globais de saúde com uma prevalência crescente com o envelhecimento (Migliaccio *et al.*, 2011; Saarelainen *et al.*, 2011). Ambas as doenças têm sido associadas a um aumento do impacto sobre a morbidade e a mortalidade (Migliaccio *et al.*, 2011), particularmente na população idosa. Nos últimos anos, observa-se um interesse significativo no estudo das interações entre gordura e osso.

A obesidade pode ser definida como uma desordem metabólica complexa envolvendo um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal (Palermo *et al.*, 2016). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos podiam ser classificados como sobrepeso e, desses, mais de 600 milhões eram obesos, correspondendo a 13% da população adulta mundial (Palermo *et al.*, 2016; WHO, 2016). No Brasil, a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2016 demonstrou que 53,8% dos adultos têm excesso de peso e 18,9% são obesos, números que vêm aumentando a cada ano (Brasil, 2017). A obesidade está associada a um aumento do risco de outras doenças como as cardiovasculares, diabetes, desordens musculoesqueléticas e alguns tipos de câncer (WHO, 2016). O alto impacto socioeconômico relacionado à obesidade é decorrente de custos médicos elevados, perda de produtividade, absenteísmo, incapacidade e mortalidade precoces (Spieker e Pyzocha, 2016).

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, com consequente aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas (Consensus..., 1993). Estima-se que a doença atinja mais de 200 milhões de mulheres no mundo e leve a 8,9 milhões de fraturas por fragilidade ao ano (IOF, 2015). Tais fraturas estão associadas à dor crônica, incapacidade, redução da qualidade de vida, deformidade e aumento da mortalidade, implicando em custos significativamente altos para os sistemas de saúde (Pisani *et al.*, 2016).

Nas últimas três décadas, a associação entre obesidade e osteoporose tem sido extensivamente investigada pela existência de mecanismos patofisiológicos comuns, como:

- Influência de fatores genéticos e ambientais, ou pela interação entre eles (Zhao *et al.*, 2008).
- Alta incidência de osteoporose e adiposidade da medula óssea com o envelhecimento (Rosen e Bouxsein, 2006).
- Fatores hormonais, adipocinas e citocinas que regulam tanto a remodelação óssea como a adiposidade (Cao, 2011).
- Origem comum de adipócitos e osteoblastos pela célula tronco mesenquimal (Zhao *et al.*, 2008; Cao, 2011).

Dados de literatura têm mostrado que a obesidade apresenta um papel protetor no osso, já que o peso e o índice de massa corporal (IMC) são positivamente correlacionados com a densidade mineral óssea (DMO) ou o conteúdo mineral ósseo (CMO) (Zhao *et al.*, 2008; Migliaccio *et al.*,

2011; Ornstrup *et al.*, 2015). De fato, o excesso de massa gorda está relacionado a alguns efeitos benéficos na massa óssea como um maior estímulo mecânico, que leva a uma maior formação óssea, além do tecido adiposo ser uma fonte importante de produção de estrógeno. Entretanto, observações recentes indicam que indivíduos obesos podem apresentar um risco aumentado para alguns tipos de fraturas (Compston *et al.*, 2011; Gower e Casazza, 2013; Caffarelli *et al.*, 2014) e que a gordura abdominal, diretamente relacionada ao tecido adiposo visceral (VAT), está associada a uma menor densidade óssea e a uma estrutura óssea comprometida tanto em mulheres saudáveis como obesas (Gilsanz *et al.*, 2009; Ackerman *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2013; Gower e Casazza, 2013). O papel deletério da gordura visceral sobre a saúde óssea pode ser explicado, em parte, pelo seu perfil inflamatório via produção de adipocinas e citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas estimulam a osteoclastogênese levando a um aumento da reabsorção óssea (Cao, 2011; Gilsanz *et al.*, 2009; Caffarelli *et al.*, 2014). Outro possível mecanismo seria a associação entre o VAT e a adiposidade na medula óssea, a qual também apresenta um impacto negativo para o osso (Sheu e Cauley, 2011).

A avaliação da gordura visceral pode ser realizada por vários métodos. Os parâmetros antropométricos, tais como a circunferência da cintura, relação cintura-quadril, diâmetro abdominal sagital e espessura de dobras cutâneas, são utilizados como medidas indiretas da gordura

visceral. Esses parâmetros não conseguem diferenciar entre gordura visceral e gordura subcutânea, além de serem pouco precisos, especialmente em indivíduos idosos ou obesos (Snijder *et al.*, 2002). Os métodos considerados padrão-ouro para a análise da gordura visceral são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), porém a utilização dessas técnicas na prática clínica e em pesquisa é limitada pelo custo elevado, tempo de execução prolongado (com a RM) e exposição à radiação (com a TC) (Neeland *et al.*, 2016).

Atualmente, um novo método foi desenvolvido para medir a gordura visceral na região androide por absorciometria por dupla energia de raios X (DXA) de corpo total através de um software específico (Kaul *et al.*, 2012). Esse software calcula a gordura visceral ao subtrair a gordura subcutânea da gordura androide total. É um método totalmente automatizado com alta precisão e demonstrou forte correlação com a TC, principalmente, e com a RM na quantificação da gordura visceral em homens e mulheres com ampla variação de idade e índice de massa corpórea (Kaul *et al.*, 2012; Micklesfield *et al.*, 2012; Neeland *et al.*, 2016).

Apesar dessas evidências, até o momento, existem poucos estudos que avaliaram a associação entre gordura visceral e parâmetros ósseos, em especial fraturas osteoporóticas (Quadro 1), e nenhum destes estudos avaliou a associação entre o VAT medido por DXA com o risco de fraturas.

Quadro 1 - Estudos prévios que avaliaram a associação entre gordura visceral e parâmetros ósseos

Autores	N	Medida de VAT	Conclusões
Yamaguchi <i>et al.</i> (2009)	187 homens e 125 mulheres com diabetes tipo 2	TC	- VAT ≥ 100 cm ² : correlação positiva com DMO de colo femoral em homens - Efeito protetor para fraturas vertebrais em homens
Gilsanz <i>et al.</i> (2009)	100 mulheres	TC	- Associação negativa com propriedades biomecânicas do esqueleto apendicular
Russell <i>et al.</i> (2010)	30 adolescentes do sexo feminino	RM	- Preditor negativo de DMO de coluna e corpo total
Choi <i>et al.</i> (2010)	295 homens e 166 mulheres	TC	- Correlação negativa com DMO
Ackerman <i>et al.</i> (2011)	40 atletas adolescentes do sexo feminino	DXA (gordura do tronco)	- Associação negativa com DMO
Sheu <i>et al.</i> (2013)	749 homens idosos	TC	- Sem correlação com risco de fraturas não vertebrais
Cohen <i>et al.</i> (2013)	40 mulheres	DXA (gordura do tronco) TC (VAT)	- Associação entre gordura do tronco com qualidade óssea inferior e menor formação óssea (biópsia)
Singhal <i>et al.</i> (2015)	41 mulheres jovens	RM	- Associação negativa entre a razão VAT/SAT com DMO de coluna
Kim <i>et al.</i> (2016)	1474 mulheres	DXA (gordura do tronco; gordura andoide; gordura ginoide)	- Correlação negativa entre gordura andoide e o TBS - Correlação positiva entre gordura ginoide e o TBS
Hind <i>et al.</i> (2017)	152 homens e 190 mulheres 62,5 anos	DXA	- Associação com prevalência de fraturas vertebrais em mulheres

TC = tomografia computadorizada, VAT = tecido adiposo visceral, DMO = densidade mineral óssea, RM = ressonância magnética, DXA = absorciometria por dupla energia de raios X, TBS = escore de osso trabecular.

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação da gordura visceral medida por DXA com a incidência de fraturas não vertebrais por osteoporose em mulheres idosas residentes na comunidade.

3 MÉTODOS

3.1 População do Estudo São Paulo Ageing & Health (SPAH)

Este estudo é uma extensão do projeto epidemiológico “*São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study*”, um estudo de base populacional de fraturas osteoporóticas. De junho de 2005 a julho de 2007, um total de 1025 idosos (385 homens e 640 mulheres) com 65 anos ou mais foi incluído no primeiro estudo (análise de prevalência). Detalhes sobre o recrutamento da população incluída foram descritos previamente (Lopes *et al.*, 2011). Em resumo, o SPAH recrutou todos os idosos residentes de 66 áreas do distrito do Butantã, localizado na parte ocidental da cidade de São Paulo. Os indivíduos foram identificados por meio de registros do censo. A distribuição de características demográficas - faixa etária, sexo e classe social, foi semelhante à da população idosa brasileira, de acordo com os dados do Censo Demográfico 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2002). Somente idosos independentes e ativos foram incluídos no estudo.

Entre 2010 e 2012, todos os sujeitos do estudo foram convidados a participar de uma segunda avaliação (fase prospectiva ou análise de incidência de fratura). Os indivíduos foram recrutados por ligação telefônica e visitas domiciliares. Eles foram levados ao centro de pesquisa (Laboratório de Metabolismo ósseo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) por um serviço de transporte urbano contratado especificamente para

o projeto. Do total dos que não retornaram para a segunda avaliação (n = 300), 132 (12,9%) indivíduos haviam falecido após o primeiro estudo (2005-2007), e 168 (16,4%) não puderam ser contatados ou recusaram a participação no estudo porque estavam morando fora do estado de São Paulo (perda de seguimento). Os dados de mortalidade foram confirmados por certificados de óbito obtidos junto ao Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade (PRO-AIM), órgão responsável pelas estatísticas vitais em São Paulo (Domiciano *et al.*, 2014).

Dos 1025 participantes da primeira fase (2005-2007), 725 sujeitos concordaram em participar da segunda avaliação (2010-2012), caracterizando uma taxa de resposta em indivíduos vivos de 81,2%. Desses 725 indivíduos, 18 (1,8%) foram excluídos devido à falta de dados (não realizaram exames laboratoriais ou densitometria óssea), ou diagnóstico recente de câncer, condição conhecidamente associada a fraturas patológicas. Duzentos e cinquenta e oito homens não foram incluídos nesse protocolo. Das 449 mulheres, 16 foram excluídas por falta de dados de composição corporal pelo DXA. No total, 433 mulheres foram incluídas no presente estudo (Figura 1).

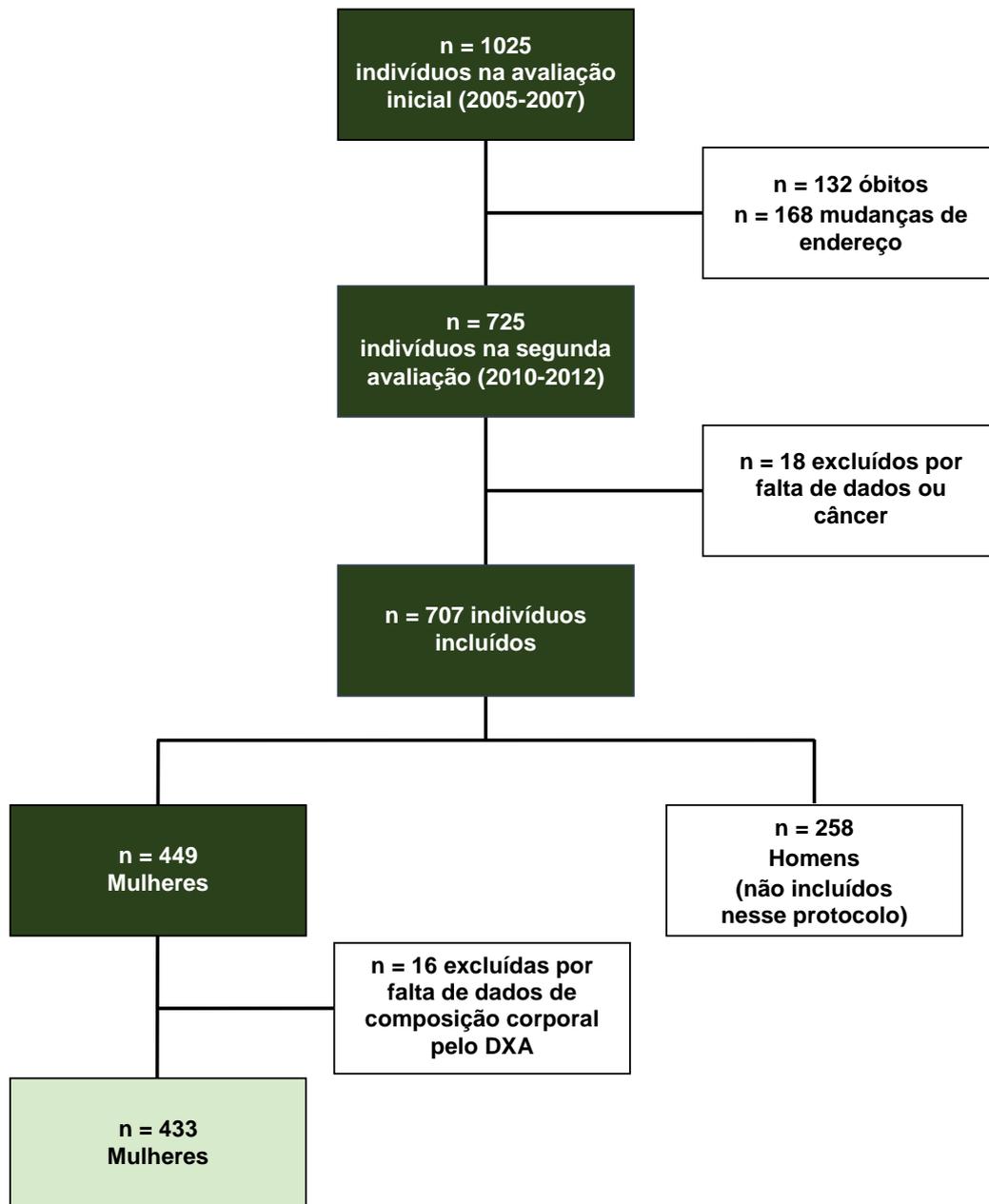


Figura 1- População do estudo SPAH

Em ambas as avaliações (2005-2007; 2010-2012), todos os pacientes realizaram: questionário específico (hábitos de vida, comorbidades, fatores de risco para osteoporose e fraturas) administrado por um entrevistador, medidas antropométricas (peso, altura, IMC), testes laboratoriais, medida da DMO e composição corporal por DXA e radiografia da região afetada quando era relatada uma história positiva de fratura não vertebral por fragilidade.

Este estudo e o projeto base de incidência de fraturas (“Incidência de fraturas vertebrais e fraturas clínicas não vertebrais em uma população de indivíduos de 65 anos ou mais”) foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexos A e B), e todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado.

3.2 Variáveis Clínicas

No estudo de prevalência, dados clínicos relacionados ao estilo de vida dos participantes foram obtidos por meio de um questionário específico, incluindo informações sobre: idade, raça, tabagismo, consumo de álcool, quedas durante o último ano, escore de atividade física, ingestão de produtos lácteos, história pessoal de fratura por fragilidade, história familiar de fratura de quadril em parentes de primeiro grau, comorbidades, histórico de eventos cardiovasculares, e medicações de uso atual (incluindo suplementos de cálcio e vitamina D, estrogênio, bisfosfonatos, estatinas). Detalhes da metodologia de coleta dessas informações foram descritos previamente (Lopes *et al.*, 2011).

Altura, peso e índice de massa corporal de cada um dos participantes foram obtidos baseados em protocolos padronizados (Lopes *et al.*, 2011). Foram utilizados os critérios propostos por Lipschitz para classificar os indivíduos idosos de acordo com o IMC em: baixo peso ($\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$), peso normal/eutrofia ($\text{IMC} \geq 22 \text{ e } \leq 27 \text{ kg/m}^2$) e sobrepeso/obesidade ($\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$). Essa classificação leva em consideração as mudanças na composição corporal que ocorrem com o envelhecimento (Lipschitz, 1994).

3.3 Variáveis Laboratoriais

As amostras de sangue foram coletadas em jejum (de oito a 10 horas) e centrifugadas, aliquotadas e armazenadas a -70° C até a análise. Dosagens séricas de creatinina, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina foram determinadas utilizando-se métodos laboratoriais automatizados padrões.

A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD) foi determinada pela técnica de radioimunoensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA), com limite inferior de detecção de 5 ng/mL. Os coeficientes de variação intra e interensaio utilizados no presente estudo foram de 10,5% e 17,8%, respectivamente. A dosagem do hormônio da paratireoide (PTH) intacto foi realizada por ensaio imunorradiométrico (ELSA-PTH, CIS bio internacional, França), com valores de referência de 11-65 pg/mL. Os marcadores séricos de remodelação óssea no soro, telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1 (CTX) e propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP), foram analisados por um sistema automatizado de eletroquimioluminescência (E411, Diagnostics[®] Roche, Mannheim, Alemanha). Os coeficientes de variação para CTX e P1NP foram de 2,5 e 2,2%, respectivamente.

3.4 Avaliação de Fraturas

Após a visita inicial, as informações sobre a incidência de fraturas não vertebrais foram acessadas na segunda avaliação (2010-2012) por um questionário específico. Todas as fraturas relatadas durante o período do estudo foram confirmadas por radiografia do local afetado. Os dados, localização anatômica e nível de trauma associados com a fratura foram abordados. Essa análise incluiu apenas as fraturas por fragilidade. Foram excluídos os pacientes com fraturas não vertebrais resultantes de acidentes de carro, atividades esportivas, ou outras lesões de alto impacto.

3.5 Avaliação de Densidade Mineral Óssea, Composição Corporal e Adiposidade Regional

A DMO da coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total foram medidas pelo DXA usando o equipamento Hologic QDR 4500A (Hologic Inc. Bedford, MA, EUA, modelo Discovery). As mínimas variações significativas (MVS), com intervalo de confiança de 95%, foram de 0,033 g/cm² para a coluna lombar, 0,047 g/cm² para o colo do fêmur, e 0,039 g/cm² para o fêmur total.

A composição corporal, incluindo a gordura corporal total, a gordura regional (androide, ginoide e visceral) e a massa magra, foi medida por DXA de corpo total (Hologic QDR 4500A), com o software APEX (Versão 4.0). Este software estabelece automaticamente as regiões de interesse (ROIs) e a gordura visceral foi mensurada na região androide (Figura 2), localizada no abdômen, com 10 cm de altura, estendendo-se da crista ilíaca para região cervical, incluindo 20% da distância entre a crista ilíaca e a base do crânio.

As linhas de corte dos braços definem os limites laterais. O algoritmo do software funciona pela detecção da largura da camada de tecido adiposo subcutâneo (SAT) nas áreas laterais e anteroposterior da região androide, que pode ser determinada utilizando-se a atenuação de raios X (Miazgowski *et al.*, 2014; Bazzocchi *et al.*, 2015). O VAT é calculado subtraindo-se o SAT a partir da gordura androide total e pode ser medido em massa (g), área (cm²) ou volume (cm³). Os coeficientes de variação para VAT massa, VAT área e VAT volume foram, respectivamente, de 4,24%, 4,21%, 4,25%. A Figura 3 mostra exemplo de exame de DXA de corpo total de um indivíduo do estudo realizado com o software APEX para análise da composição corporal e da adiposidade regional, incluindo a medida da gordura visceral.

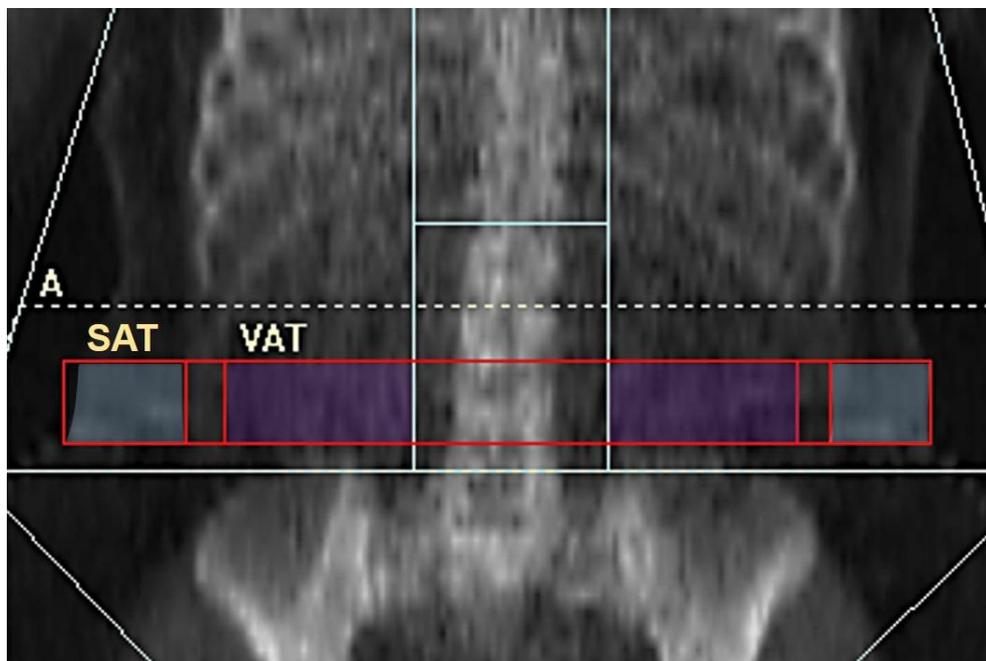


Figura 2 - Representação da região androide (A) com delimitações dos tecidos adiposos subcutâneo (SAT) e visceral (VAT)

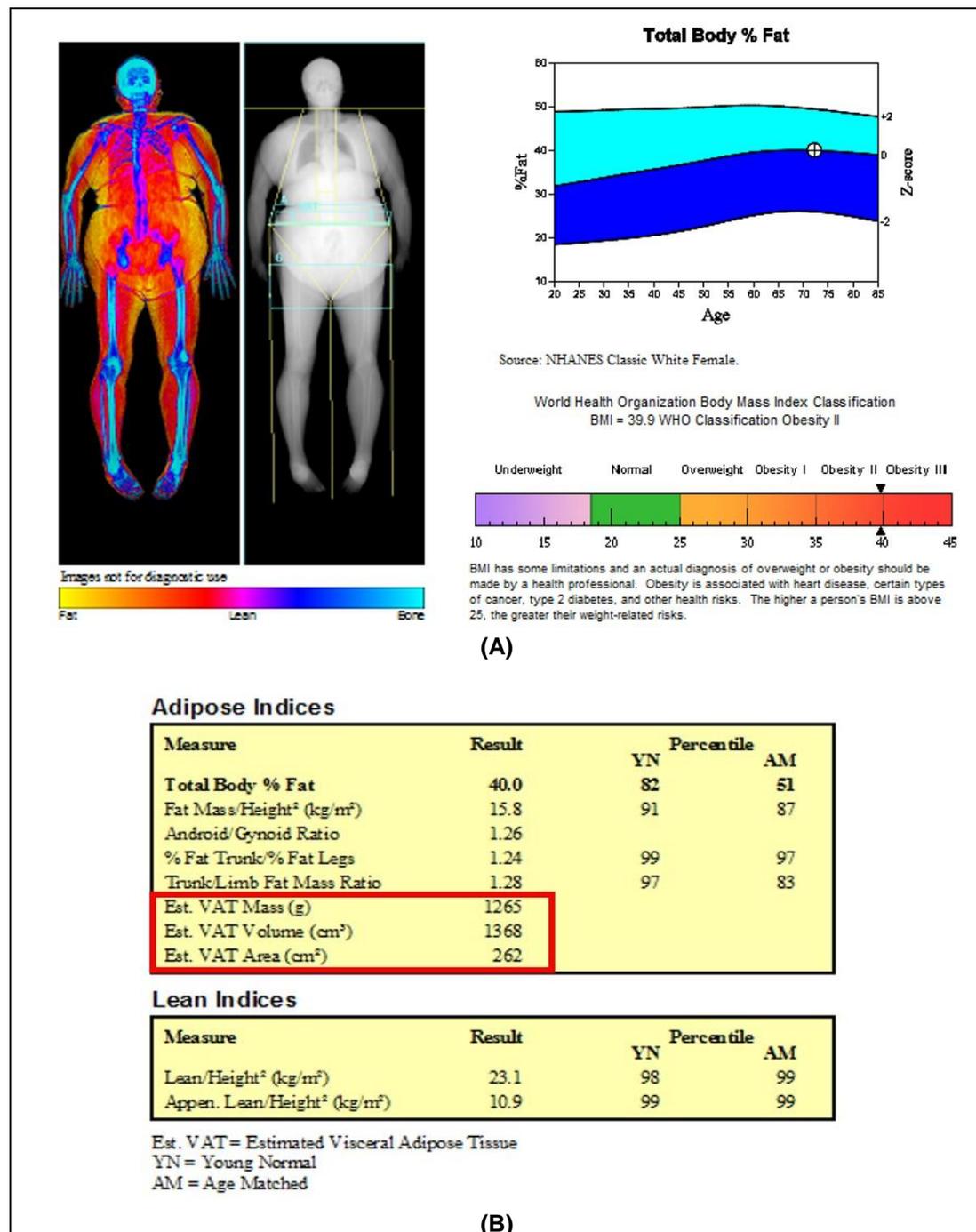


Figura 3 - Exemplo de exame de DXA de corpo total de um indivíduo do estudo realizado com o software APEX para análise da composição corporal e da adiposidade regional (A), incluindo a mensuração dos índices de adiposidade (B)

3.6 Análise Estatística

Os dados foram expressos como médias [desvio padrão (DP)] ou porcentagens. As diferenças nas características da avaliação inicial entre os dois grupos (indivíduos com e sem fraturas não vertebrais incidentes) foram avaliadas por meio dos testes t de Student, de Mann-Whitney, exato de Fisher, do qui-quadrado e da razão de verossimilhança. Todas as associações de fatores de risco e fratura não vertebral estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na análise univariada foram selecionadas para a regressão multivariada. Estes fatores incluíram idade, IMC, história de fratura osteoporótica e DMO da coluna lombar/colo do fêmur/fêmur total. Também foi incluída a raça como variável devido à sua conhecida influência no risco de fratura e na gordura visceral. Dada a colinearidade existente entre os sítios de DMO, estes foram adicionados sequencialmente aos modelos de regressão logística, separadamente. Nestes modelos, foi analisado o grupo de mulheres não obesas ($IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2 / n = 167$), visto o maior número de fraturas encontradas nessa população, para avaliar a associação entre a gordura visceral e a incidência de fraturas não vertebrais, após o ajuste para as variáveis com significância estatística na análise univariada. Os resultados foram apresentados como razão de chances [*odds ratio* (OR)] com intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) avaliou os pontos de corte de VAT para risco de fratura. Os dados foram gerados pelo programa SPSS, versão 20.0 para Windows. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Um total de 433 mulheres, com 65 anos ou mais, foi incluído na análise. A idade média foi de $72,8 \pm 4,7$ anos e IMC médio foi de $29,0 \pm 5,2$ kg/m². De acordo com a classificação de Lipschitz para o estado nutricional em idosos, 38,6% (n = 167) das mulheres foram consideradas não obesas (IMC ≤ 27 kg/m²) e 61,4% (n = 266) como obesas/sobrepeso (IMC > 27 kg/m²). Devido à variabilidade nas datas da visita inicial (2005-2007) e da segunda avaliação (2010-2012), o tempo de seguimento foi variável entre os participantes (intervalo de 2,2-6,5 anos, média de $4,3 \pm 0,8$ anos).

Vinte e oito (6,4%) mulheres apresentaram fraturas não vertebrais incidentes durante o período de seguimento. Os locais das fraturas foram quadris (n = 8), punhos (n = 8), úmeros (n = 7) e costelas (n = 5).

As características gerais da amostra na avaliação inicial, estratificadas por presença ou não de fratura incidente são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A análise univariada demonstrou que as mulheres com fratura não vertebral incidente, em comparação com aquelas sem fratura, tinham maior idade, menor IMC, menor DMO na coluna lombar/colo do fêmur/fêmur total e maior prevalência de pelo menos uma fratura osteoporótica prévia. Em relação aos parâmetros de gordura visceral, não foram encontradas diferenças entre mulheres com e sem fraturas incidentes nesta análise (Tabela 2).

Tabela 1 - Características clínicas da avaliação inicial das mulheres com e sem fraturas não vertebrais incidentes

Características basais	Mulheres (433)		p ^a
	Fratura (n = 28)	Sem fratura (n = 405)	
Duração do período de seguimento, anos	4,5 (0,9)	4,2 (0,8)	0,105
Idade, anos	75,4 (5,9)	72,6 (4,6)	0,023*
Raça (branca), n (%)	22 (78,6)	249 (61,5)	0,071
IMC, kg/m ²	26,7 (5,2)	29,16 (5,2)	0,018*
Tabagismo atual, n (%)			0,060
Sim	0 (0)	47 (11,6)	
Não	28 (100)	358 (88,4)	
Uso de álcool (≥ 3 unidades/dia), n (%)	0 (0)	2 (0,5)	> 0,999
Quedas recorrentes (≥ 2 quedas/último ano), n (%)	8 (28,6)	59 (14,6)	0,060
Escore de atividade física, n (%)			0,405
Baixo	3 (10,7)	18 (4,4)	
Moderado	18 (64,3)	268 (66,2)	
Alto	7 (25)	119 (29,4)	
Ingestão diária de lácteos, mg/dia	469 (207,6)	457,5 (294,0)	0,840
História de fraturas de quadril em parentes de 1º grau, n (%)	4 (14,3)	40 (9,9)	0,512
Fratura osteoporótica prévia, n (%) ^b	15 (53,6)	131 (32,3)	0,022*
Diabetes mellitus, n (%)	7 (25)	77 (19,1)	0,442
Outras comorbidades ^c , n (%)	2 (7,1)	24 (5,9)	0,681
Eventos cardiovasculares, n (%)	3 (10,7)	43 (10,6)	> 0,999
Uso atual de bisfosfonato, n (%)	2 (7,1)	29 (7,2)	> 0,999
Uso atual de suplementos de cálcio, n (%)	3 (10,7)	36 (8,9)	0,730
Uso atual de suplementos de vitamina D, n (%)	3 (10,7)	18 (4,4)	0,147
Uso atual de estatina, n (%)	4 (14,3)	63 (15,6)	> 0,999

Dados são expressos como médias (DP) ou números (porcentagens)

* Valores de *p* significativos (< 0,05)

^a valores de *p* para comparação de médias (testes t Student ou Mann-Whitney) ou proporções (testes do qui-quadrado, exato de Fisher ou razão de verossimilhança)

^b Incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais

^c Hipertireoidismo, hiperparatireoidismo primário, asma/doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática crônica, hipertensão

IIMC = índice de massa corporal

Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres com e sem fraturas não vertebrais incidentes

Características basais	Mulheres (433)		p ^a
	Fratura (n = 28)	Sem fratura (n = 405)	
Creatinina, mg/dL	1,00 (0,18)	0,94 (0,19)	0,117
Cálcio sérico, mg/dL	9,5 (0,4)	9,4 (0,48)	0,366
Fósforo sérico, mg/dL	3,4 (0,3)	3,5 (0,4)	0,803
Fosfatase alcalina, U/L	190,8 (50,9)	187,5 (61,7)	0,791
PTH, pg/mL	39,9 (14,9)	40,5 (17,4)	0,853
25OHD, ng/mL	18,2 (6,6)	18,8 (9,1)	0,707
CTX sérico, ng/mL	0,450 (0,406)	0,413 (0,224)	0,636
P1NP sérico, ng/mL	45,2 (24,5)	39,3 (21,76)	0,155
DMO coluna lombar, g/cm ²	0,756 (0,166)	0,827 (0,171)	0,034*
DMO colo do fêmur, g/cm ²	0,595 (0,101)	0,660 (0,123)	0,007*
DMO fêmur total, g/cm ²	0,711 (0,115)	0,794 (0,131)	0,001*
Massa magra (tecido mole livre de gordura), kg	37,06 (5,33)	39,38 (5,96)	0,05
Massa gorda, kg	22,37 (7,29)	24,79 (8,06)	0,123
Percentual de gordura corporal (%)	35,9 (5,7)	36,9 (5,9)	0,394
Gordura do tronco (%)	36,1 (6,5)	36,9 (7,1)	0,571
VAT massa, g	604,7 (251,2)	639,9 (285,1)	0,525
VAT área, cm ²	125,4 (52,1)	132,4 (59,0)	0,546
VAT volume, cm ³	653,6 (271,7)	689,5 (308,4)	0,550

Dados são expressos como médias (DP)

* Valores de p significativos (< 0,05)

^a Valores de p para comparação de médias (testes t-Student ou Mann-Whitney)

PTH = hormônio da paratireoide, 25OHD = 25-hidroxivitamina D, CTX = telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1, P1NP = propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1, DMO = densidade mineral óssea, VAT = tecido adiposo visceral

Quanto ao grupo de mulheres com fraturas não vertebrais incidentes (n = 28), observou-se que 19 eram não obesas (IMC ≤ 27 kg/m²) e apenas 9 (32,1%) mulheres eram classificadas como obesas/sobrepeso (IMC > 27 kg/m²). Entre os subgrupos de mulheres obesas (n = 266) com (n = 9) e sem fraturas (n = 257), a análise univariada das características basais (Tabela 3) evidenciou uma maior frequência de fratura osteoporótica prévia em

mulheres obesas com fratura incidente *versus* mulheres obesas sem fratura (77,7 vs. 33,4%, $p= 0,01$). Não houve diferenças nos parâmetros de VAT entre esses subgrupos (Gráfico 1).

Tabela 3 - Características clínicas, laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres obesas/sobrepeso com e sem fraturas não vertebrais incidentes

Características basais	Mulheres obesas (266)		p^a
	Fratura (n = 9)	Sem fratura (n = 257)	
Idade, anos	73,1 ± 3,7	72,3 ± 4,4	0,611
Raça (branca), n (%)	7 (4,4)	153 (95,6)	0,324
IMC, kg/m ²	32,4 ± 3,9	32,2 ± 3,8	0,837
Tabagismo atual, n (%)	0 (0)	19 (7,3)	>0,999
Caidores crônicos (≥ 2 quedas/último ano), n (%)	2 (22,2)	36 (14)	0,621
História de fraturas de quadril em parentes de 1º grau, n (%)	3 (33,3)	27 (10,5)	0,068
Fratura osteoporótica prévia, n (%) ^b	7 (77,7)	86 (33,4)	0,010*
PTH, pg/mL	36,6 ± 13,8	40,9 ± 17,5	0,467
25OHD, ng/mL	20,3 ± 7,5	18,7 ± 9,2	0,600
CTX sérico, ng/mL	0,370 ± 0,245	0,371 ± 0,189	0,981
P1NP sérico, ng/mL	34,8 ± 17,22	41,1 ± 19,01	0,330
DMO coluna lombar, g/cm ²	0,779 ± 0,192	0,879 ± 0,162	0,073
DMO colo do fêmur, g/cm ²	0,628 ± 0,099	0,699 ± 0,121	0,085
DMO fêmur total, g/cm ²	0,781 ± 0,131	0,837 ± 0,127	0,193
Massa magra (tecido mole livre de gordura), kg	40,11 ± 4,97	42,20 ± 4,97	0,217
Massa gorda, kg	28,84 ± 6,76	29,17 ± 6,33	0,876
Percentual de gordura corporal (%)	40,5 ± 3,9	39,6 ± 4,2	0,515
Gordura do tronco (%)	40,0 ± 4,8	39,9 ± 5,6	0,938
VAT massa, g	770,8 ± 246,1	773,7 ± 245,0	0,972
VAT área, cm ²	160,0 ± 50,9	160,4 ± 50,8	0,977
VAT volume, cm ³	833,4 ± 266,3	835,4 ± 266,2	0,983

Dados são expressos como médias (DP) ou números (porcentagens)

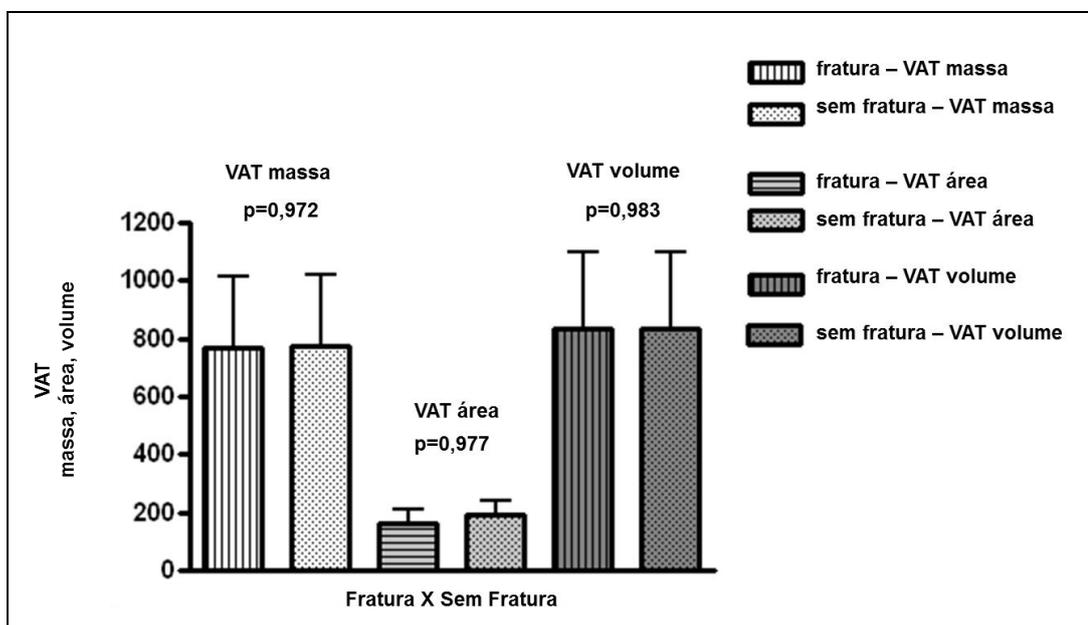
* Valores de p significativos (< 0,05)

^a valores de p para comparação de médias (testes t-Student ou Mann-Whitney) ou proporções (testes do qui-quadrado, exato de Fisher ou razão de verossimilhança)

^b Incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais

IMC = índice de massa corporal, PTH = hormônio da paratireoide, 25OHD = 25-hidroxivitamina D, CTX = telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1, P1NP = propeptídeo N-terminal do procólágeno tipo 1, DMO = densidade mineral óssea, VAT = tecido adiposo visceral

Gráfico 1 - Parâmetros basais de VAT (massa, área, volume) das mulheres obesas/sobrepeso (n = 266) pelo status de fratura



VAT = tecido adiposo visceral

No entanto, quando foi avaliado o grupo das mulheres não obesas (n = 167), a análise univariada demonstrou uma associação positiva entre a gordura visceral (VAT massa, área, volume) e a incidência de fraturas não vertebrais (Tabela 4; Gráfico 2).

Tabela 4 - Características clínicas, laboratoriais, de DMO e de composição corporal da avaliação inicial das mulheres não obesas com e sem fraturas não vertebrais incidentes

Características basais	Mulheres não obesas (167)		p ^a
	Fratura (n = 19)	Sem fratura (n = 148)	
Idade, anos	76,5 ± 6,5	73,2 ± 4,9	0,048*
Raça (branca), n (%)	15 (78,9)	96 (64,9)	0,221
IMC, kg/m ²	24,0 ± 3,1	23,8 ± 2,1	0,840
Tabagismo atual, n (%)	0 (0)	28 (18,9)	0,050
Caidores crônicos (≥ 2 quedas/último ano), n (%)	6 (31,6)	23 (15,5)	0,105
História de fraturas de quadril em parentes de 1º grau, n (%)	1 (5,3)	13 (8,8)	>0,999
Fratura osteoporótica prévia, n (%) ^b	8 (42,1)	45 (30,4)	0,302
PTH, pg/mL	41,5 ± 15,5	39,9 ± 17,3	0,507
25OHD, ng/mL	17,2 ± 6,0	19,1 ± 9,0	0,364
CTX sérico, ng/mL	0,488 ± 0,465	0,485 ± 0,260	0,295
P1NP sérico, ng/mL	61,3 ± 78,5	49,2 ± 32,2	0,916
DMO coluna lombar, g/cm ²	0,745 ± 0,156	0,739 ± 0,149	0,853
DMO colo do fêmur, g/cm ²	0,579 ± 0,100	0,592 ± 0,095	0,566
DMO fêmur total, g/cm ²	0,677 ± 0,093	0,719 ± 0,102	0,094
Massa magra (tecido mole livre de gordura), Kg	35,61 ± 4,89	34,48 ± 4,07	0,268
Massa gorda, Kg	19,31 ± 5,36	17,19 ± 4,14	0,050
Percentual de gordura corporal (%)	33,7 ± 5,4	32,2 ± 5,0	0,220
Gordura do tronco (%)	34,3 ± 6,5	31,7 ± 6,3	0,103
VAT massa, g	526 ± 217,7	407,5 ± 182,3	0,010*
VAT área, cm ²	109,1 ± 45,2	83,6 ± 36,5	0,006*
VAT volume, cm ³	568,5 ± 235,4	436,2 ± 190,5	0,006*

Dados são expressos como médias (DP) ou números (porcentagens)

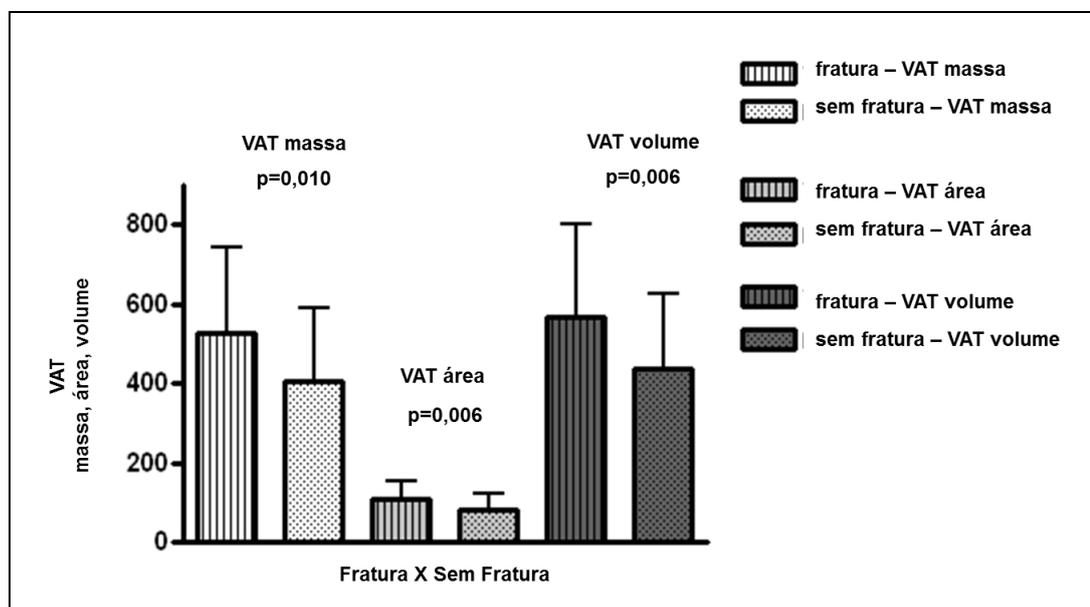
* Valores de p significativos (<0,05)

^a valores de p para comparação de médias (testes t-Student ou Mann-Whitney) ou proporções (testes do qui-quadrado, exato de Fisher ou razão de verossimilhança)

^b Incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais

IMC = índice de massa corporal, PTH = hormônio da paratireoide, 25OHD = 25-hidroxivitamina D, CTX = telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1, P1NP = propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1, DMO = densidade mineral óssea, VAT tecido adiposo visceral

Gráfico 2 - Parâmetros basais de VAT (massa, área, volume) das mulheres não obesas (n = 167) pelo status de fratura



VAT = tecido adiposo visceral

A associação positiva entre a gordura visceral e a incidência de fraturas não vertebrais permaneceu significativa utilizando-se os modelos de regressão logística multivariada nas mulheres não obesas ($IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$), após ajustes para idade, raça, fratura prévia e DMO de cada sítio separadamente (coluna lombar/colo do fêmur/fêmur total). A Tabela 5 demonstra a descrição desses três modelos com as razões de chances (*odds ratios*, OR's) para as fraturas não vertebrais de acordo com o aumento nos parâmetros de VAT (a cada aumento de: 100 g/massa, 10 cm^2 /área e 100 cm^3 /volume).

Tabela 5 - Modelos multivariados mostrando os ORs (95% IC) para fraturas não vertebrais por aumento nos parâmetros do VAT (100 g/massa, 10 cm²/área e 100 cm³/volume) nas mulheres não obesas (IMC ≤ 27 kg/m²) (n = 167)

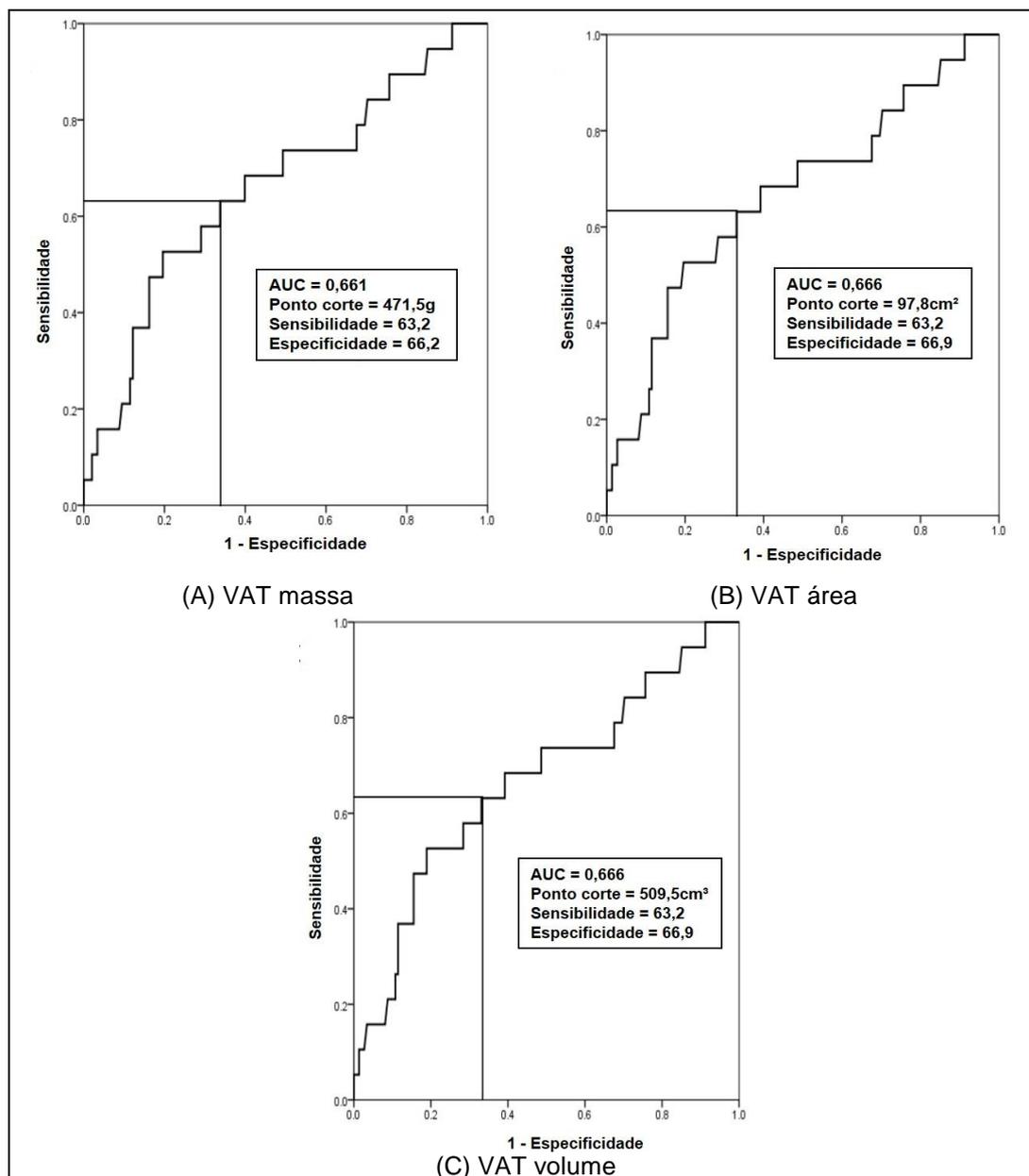
	MODELO 1 (idade, raça, fratura prévia, DMO de coluna lombar) OR (95% IC)	MODELO 2 (idade, raça, fratura prévia, DMO de colo de fêmur) OR (95% IC)	MODELO 3 (idade, raça, fratura prévia, DMO de fêmur total) OR (95% IC)
VAT massa (g)	1,38 (1,06-1,79) (p = 0,015*)	1,38 (1,10-1,64) (p = 0,014*)	1,42 (1,09-1,85) (p = 0,010*)
VAT área (cm ²)	1,18 (1,04-1,34) (p = 0,012*)	1,18 (1,05-1,34) (p = 0,011*)	1,19 (1,05-1,36) (p = 0,008*)
VAT volume (cm ³)	1,37 (1,07-1,75) (p = 0,012*)	1,37 (1,07-1,75) (p = 0,011*)	1,40 (1,09-1,80) (p = 0,009*)

OR = *odds ratio*, VAT= tecido adiposo visceral, DMO = densidade mineral óssea

* Valores de p significativos (< 0,05)

A análise de curva ROC mostrou que os valores basais de VAT massa ≥ 471,5 g (A), VAT área ≥ 97,8 cm² (B), ou VAT volume ≥ 509,5 cm³ (C) foram preditores de fraturas não vertebrais com 63,2% de sensibilidade e aproximadamente 66% de especificidade (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Análise de curva ROC dos valores de VAT (massa, área, volume) para risco de fraturas não vertebrais em mulheres não obesas. Os pontos de corte correspondentes de VAT foram: (A) 471,5 g (massa), (B) 97,8 cm² (área) e (C) 509,5 cm³ (volume)



VAT = tecido adiposo visceral, AUC = área sob a curva

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de base populacional que avaliou a associação entre a gordura visceral medida pelo DXA com risco de fratura em uma população de mulheres idosas da comunidade. Foi demonstrada uma associação da gordura visceral com o risco de fraturas não vertebrais em mulheres idosas não obesas. Este achado corrobora a hipótese de que o VAT apresenta um efeito deletério sobre a saúde óssea em mulheres não obesas.

O SPAH é um estudo longitudinal de base populacional com vários pontos fortes, entre eles: alta frequência de participação, amostra homogênea e bem caracterizada de idosos residentes na comunidade que é representativa da população idosa brasileira (IBGE, 2002; Lopes *et al.*, 2011). Além disso, as fraturas não vertebrais foram confirmadas por radiografia para assegurar uma avaliação mais fidedigna e foram incluídas apenas fraturas por fragilidade. Outra característica importante do presente estudo é que foram analisadas apenas mulheres, considerando-se as diferenças relevantes de gênero na quantidade e distribuição de gordura e em fatores de risco para osteoporose e fraturas (Gilsanz *et al.*, 2009; Gower e Casazza, 2013). E, finalmente, foi investigado um conjunto mais abrangente de fatores de risco do que os anteriormente avaliados por outras coortes, incluindo parâmetros laboratoriais, de DMO e de composição corporal (Domiciano *et al.*, 2014).

Em relação à classificação pelo IMC, foi utilizada aquela proposta por Lipschitz que considera as mudanças da composição corporal relacionadas ao envelhecimento, uma vez que os indivíduos idosos apresentam diminuição de altura, menor quantidade de água corporal e um maior percentual de gordura quando comparados com adultos jovens (Lipschitz, 1994; Domiciano *et al.*, 2013). Além disso, o envelhecimento está associado à redistribuição do tecido adiposo, com uma redução desse tecido na parte inferior do corpo e nos depósitos subcutâneos e um acúmulo progressivo na região visceral e em sítios ectópicos, incluindo a medula óssea (Rosen e Bouxsein, 2006; Pararasa *et al.*, 2015). Neste contexto, há evidências crescentes de que a infiltração de gordura na medula óssea está associada com fragilidade esquelética e osteoporose (Rosen e Bouxsein, 2006; Sheu e Cauley, 2011; Cohen *et al.*, 2013). No presente estudo, as mulheres com menor IMC e menor massa magra (tendência) apresentaram maior incidência de fraturas, mas nenhuma diferença foi encontrada para massa gorda ou VAT (análise univariada). Interessante é que quando foi analisado separadamente o grupo das mulheres não obesas, que apresentaram um maior número de fraturas, esses parâmetros perderam significância, e apenas a variável VAT foi estatisticamente significativa. Esses dados sugerem que a gordura visceral apresenta um papel mais importante nas mulheres não obesas em relação às fraturas não vertebrais por fragilidade.

O conhecimento prévio de que a obesidade exerça um efeito protetor na saúde óssea tem sido questionado porque estudos recentes têm demonstrado a importância dos depósitos de gordura em locais específicos

em determinar ou não este efeito (Faje e Klibanski, 2012). Em relação aos depósitos de gordura, tanto o VAT como o SAT contribuem para a massa corporal total, porém com características metabólicas distintas e diferentes impactos sobre o osso (Sheu e Cauley, 2011; Faje e Klibanski, 2012). O VAT é considerado metabolicamente mais ativo do que o SAT e mais fortemente associado a doenças cardiovasculares, resistência insulínica e diabetes tipo 2 (Choi *et al.*, 2010; Bredella *et al.*, 2013). Além disso, evidências atuais têm mostrado um potencial efeito deletério da gordura visceral sobre os parâmetros ósseos, tais como densidade, arquitetura e qualidade óssea, enquanto o SAT parece ser benéfico para o osso (Gilsanz *et al.*, 2009; Choi *et al.*, 2010; Bredella *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2013; Singhal *et al.*, 2015). Kim *et al.* (2016) avaliaram uma população de mulheres coreanas pós-menopausadas (n = 1474; idade média de 63,4 ± 8,6 anos) e investigaram a associação entre o escore de osso trabecular (TBS), um índice que reflete a microarquitetura óssea, e os diferentes depósitos regionais de gordura (gordura do tronco, androide, ginoide). Foi encontrada uma associação negativa entre o TBS e a gordura androide, que está intimamente associada à gordura visceral. Por outro lado, observou-se uma associação positiva entre o TBS e a gordura ginoide, que é mais relacionada à gordura subcutânea.

Apesar dessas evidências, é importante notar que poucos estudos avaliaram o papel da adiposidade regional sobre o risco de fraturas, o desfecho mais grave da osteoporose. Estudos prévios indicam que a obesidade está associada a um aumento do risco de alguns tipos de fraturas, tais como fraturas de úmero, tornozelo e na parte inferior das pernas,

caracterizando um efeito sítio-específico (Compston *et al.*, 2011; Prieto-Alhambra *et al.*, 2012; Caffarelli *et al.*, 2014; Premaor *et al.*, 2014). No entanto, estes estudos não avaliaram o impacto diferenciado dos depósitos de gordura sobre as fraturas. Diferentemente, no estudo MrOs, os VAT, SAT e abdominal intermuscular foram medidos por TC em uma população de homens idosos. Sheu *et al.* (2013) encontraram uma associação significativa entre a incidência de fraturas não vertebrais e o tecido adiposo abdominal intermuscular, mas não com o SAT ou o VAT. Já em estudo recente de Hind *et al.* (2017), que avaliou 342 indivíduos com idade média de 62,5 anos do *Newcastle Thousand Families Study*, a gordura visceral medida por DXA foi associada com a prevalência de fraturas vertebrais em mulheres (OR = 2,50; $p = 0,002$), mas não em homens.

Os resultados do presente estudo demonstraram que o VAT foi associado a um maior risco de fraturas não vertebrais em mulheres idosas não obesas. Acredita-se que esse achado não foi encontrado nas mulheres obesas pelo efeito protetor da gordura subcutânea em reduzir o impacto das quedas devido a um maior coxim adiposo (Bouxsein *et al.*, 2007; Prieto-Alhambra *et al.*, 2012; Premaor *et al.*, 2014). Em concordância com esse dado, outros estudos mostraram que as mulheres obesas têm menor risco de alguns tipos de fraturas por fragilidade como as de punho, quadril e pelve, em comparação com as mulheres não obesas (Compston *et al.*, 2011; Prieto-Alhambra *et al.*, 2012; Ong *et al.*, 2014).

Em relação aos pontos de corte do VAT para risco de fraturas nas mulheres idosas não obesas, foram encontrados os seguintes valores: 471,5

g para massa, 97,8 cm² para área e 509,5 cm³ para volume. Até este momento, não há dados na literatura correlacionando medidas de VAT com riscos para a saúde óssea. Existem, no entanto, estudos que avaliaram a associação entre os valores de VAT e risco cardiometabólico (Nicklas *et al.*, 2003; Katzmarzyk *et al.* 2013a; Rothney *et al.*, 2013). Katzmarzyk *et al.* (2013b) analisaram adultos norte-americanos brancos e africanos para determinar os pontos de corte para valores do VAT - área que identificariam um risco cardiometabólico elevado. Os valores (limiars) foram maiores em mulheres brancas (143 cm²) em comparação com as mulheres afro-americanas (114 cm²), e os autores demonstraram que o VAT-DXA estava relacionado com fatores de risco cardiometabólicos. Na população de mulheres idosas deste estudo, os valores médios do VAT-área (131 cm²) ficaram entre os limiars das mulheres afro-americanas e brancas. Curiosamente, os pontos de corte do VAT-área para risco de fratura nas mulheres não obesas do presente estudo foram mais baixos quando comparados com aqueles relacionados ao risco cardiovascular. O fato é que mais pesquisas são necessárias para definir os valores de VAT que estariam associados a um prejuízo na saúde óssea.

Uma vantagem importante do presente estudo é a utilização do DXA para quantificação do VAT e sua associação inédita com o risco de fraturas osteoporóticas. Em comparação com a TC ou a RM, técnicas consideradas padrão-ouro para avaliação da gordura visceral, o DXA oferece um menor custo, requer apenas uma dose mínima de radiação e está amplamente disponível (Kaul *et al.*, 2012; Bredella *et al.*, 2013; Miazgowski *et al.*, 2014).

Ele permite uma medida diferenciada do VAT e do SAT na região androide (Bazzocchi *et al.*, 2015) e foi demonstrada uma forte correlação com a TC na quantificação da gordura visceral em uma população de mulheres na pré-menopausa (Micklesfield *et al.*, 2012), assim como também em um grupo de homens e mulheres com ampla variação de idade e IMC (Kaul *et al.*, 2012). Outro estudo recente também validou o uso do DXA para mensuração do VAT em uma grande coorte, em comparação com a RM. Os resultados demonstraram uma concordância substancial entre os métodos na medida da gordura visceral entre os subgrupos de sexo, raça e uma ampla variação de IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal (Neeland *et al.*, 2016).

O presente trabalho também apresenta algumas limitações. Não foram estudadas exclusivamente as fraturas de quadril pelo número baixo dessas fraturas na coorte. Além disso, o tamanho desigual da amostra em relação ao número de mulheres obesas e não obesas com fraturas pode limitar a presente análise estatística. Adicionalmente, as conclusões estão relacionadas apenas às mulheres. Outras limitações incluem a falta da análise de citocinas e adipocinas, marcadores de inflamação, que estão associados com a gordura visceral e a consideração de que a precisão do DXA para a medida do VAT pode ser afetada por diferentes pesos corporais, especialmente em pacientes muito obesos (Carver *et al.*, 2014).

6 CONCLUSÃO

Maior gordura visceral medida por DXA foi associada com o risco de fraturas não vertebrais em mulheres idosas não obesas. Este estudo sugere um efeito negativo da adiposidade visceral sobre a saúde óssea. Considerando-se a prevalência crescente de fraturas e o acúmulo de tecido adiposo visceral com a idade, os presentes resultados enfatizam a importância de se estabelecer estratégias específicas para prevenir estes desfechos e a necessidade de uma investigação mais profunda sobre essa relação intrínseca entre gordura visceral e osso.

7 ANEXOS

Anexo A - Carta de aprovação da CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Ao
Departamento de Clínica Médica

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão de 22.03.17 a execução do subprojeto intitulado "**Incidência de fraturas vertebrais e fraturas não vertebrais em uma população de indivíduos de 65 anos ou mais: associação com gordura visceral medida por DXA. São Paulo Ageing & Health Study (SPAH)**", de Luana Gerheim Machado.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0825/09**, intitulado "**Incidência de Fraturas Vertebrais e Fraturas Clínicas não Vertebrais em uma população de indivíduos de 65 anos ou mais.**", aprovado por esta CAPPesq em 02.12.09.

CAPPesq, 22 de Março de 2017


Prof. Dr. Alfredo José Mansur

Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Carta de aprovação da CAPPesq para o projeto base de incidência de fraturas



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0825/09**, intitulado: **"INCIDÊNCIA DE FRATURAS VERTEBRAIS E FRATURAS CLÍNICAS NÃO VERTEBRAIS EM UMA POPULAÇÃO DE INDIVÍDUOS DE 65 ANOS OU MAIS."** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Rosa Maria Rodrigues Pereira**

Pesquisador (a) Executante: **Diogo Souza Domiciano**

CAPPesq, 03 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

8 REFERÊNCIAS

Ackerman KE, Davis B, Jacoby L, Misra M. DXA surrogates for visceral fat are inversely associated with bone density measures in adolescent athletes with menstrual dysfunction. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):497-504.

Bazzocchi A, Ponti F, Cariani S, Diano D, Leuratti L, Albisinni U, Marchesini G, Battista G. Visceral fat and body composition changes in a female population after RYGBP: a two-year follow-up by DXA. *Obes Surg.* 2015;25(3):443-51.

Bouxsein ML, Szulc P, Munoz F, Thrall E, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Contribution of trochanteric soft tissues to fall force estimates, the factor of risk, and prediction of hip fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2007;22(6):825-31.

Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF; 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

Bredella MA, Gill CM, Keating LK, Torriani M, Anderson EJ, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL, Miller KK. Assessment of abdominal fat compartments using DXA in premenopausal women from anorexia nervosa to morbid obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(12):2458-64.

Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, Harrington LM, Breggia A, Rosen CJ, Miller KK. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*. 2011;48(4):748-54.

Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1629-36.

Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*. 2011;6:30.

Carver TE, Court O, Christou NV, Reid RE, Andersen RE. Precision of the iDXA for visceral adipose tissue measurement in severely obese patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(7):1462-5.

Choi HS, Kim KJ, Kim KM, Hur NW, Rhee Y, Han DS, Lee EJ, Lim SK. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(3):218-25.

Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, Müller R, Zhao B, Guo X, Lang T, Saeed I, Liu XS, Guo XE, Cremers S, Rosen CJ, Stein EM, Nickolas TL, McMahon DJ, Young P, Shane E. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2562-72.

Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, Pfeilschifter J, Silverman S, Díez-Pérez A, Lindsay R, Saag KG, Netelenbos JC, Gehlbach S, Hooven FH, Flahive J, Adachi JD, Rossini M, Lacroix AZ, Roux C, Sambrook PN, Siris ES; Glow Investigators. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043-50.

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.

Domiciano DS, Figueiredo CP, Lopes JB, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Bonfa E, Pereira RM. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Osteoporos Int.* 2013;24(2):595-603.

Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RM. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2805-15.

Faje A, Klibanski A. Body composition and skeletal health: too heavy? Too thin? *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(3):208-16.

Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3387-93.

Gower BA, Casazza K. Divergent effects of obesity on bone health. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):450-54.

Hind K, Pearce M, Birrell F. Total and visceral adiposity are associated with prevalent vertebral fracture in women but not in men at age 62 years: The Newcastle Thousand Families Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1109-15.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000.* 2002. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/>. Acesso em: 24 jul. 2017.

International Osteoporosis Foundation (IOF). *Facts and statistics.* 2015. Disponível em: <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category14>. Acesso em: 8 jan. 2017.

Katzmarzyk PT, Greenway FL, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical utility and reproducibility of visceral adipose tissue measurements derived from dual-energy X-ray absorptiometry in White and African American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013b;21(11):2221-4.

Katzmarzyk PT, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical utility of visceral adipose tissue for the identification of cardiometabolic risk in white and African American adults. *Am J Clin Nutr.* 2013a;97(3):480-6.

Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(6):1313-8. Erratum in: *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(7):1544.

Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Hong AR, Kim KM, Kim SW, Cho NH, Shin CS. Regional body fat depots differently affect bone microarchitecture in postmenopausal Korean women. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1161-8.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 21(1):55-67.

Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, Scazufca M, Kuroishi ME, Pereira RM. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community dwelling elderly. *Osteoporosis Int*. 2011; 22 (2):711-9.

Miazgowski T, Krzyżanowska-Świniarska B, Dziwura-Ogonowska J, Widecka K. The associations between cardiometabolic risk factors and visceral fat measured by a new dual-energy X-ray absorptiometry-derived method in lean healthy Caucasian women. *Endocrine*. 2014;47(2):500-5.

Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(5):1109-14.

Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:273-82.

Neeland IJ, Grundy SM, Li X, Adams-Huet B, Vega GL. Comparison of visceral fat mass measurement by dual-X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in a multiethnic cohort: the Dallas Heart Study. *Nutr Diabetes*. 2016;6(7):e221.

Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1413-20.

Ong T, Sahota O, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone*. 2014;59:207-10.

Ornstrup MJ, Kjær TN, Harsløf T, Stødkilde-Jørgensen H, Hougaard DM, Cohen A, Pedersen SB, Langdahl BL. Adipose tissue, estradiol levels, and bone health in obese men with metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):205-16.

Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S. BMI and BMD: the potential interplay between obesity and bone fragility. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(6):544-574.

Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology*. 2015;16(2):235-48.

Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171-81.

Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):470-7.

Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Nogués X, Compston JE, Díez-Pérez A. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):294-300.

Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):35-43.

Rothney MP, Catapano AL, Xia J, Wacker WK, Tidone C, Grigore L, Xia Y, Ergun DL. Abdominal visceral fat measurement using dual-energy X-ray: association with cardiometabolic risk factors. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):1798-802.

Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, Misra M. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1247-55.

Saarelainen J, Honkanen R, Kröger H, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Niskanen L. Body fat distribution is associated with lumbar spine bone density independently of body weight in postmenopausal women. *Maturitas.* 2011;69(1):86-90.

Sheu Y, Cauley JA. The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(2):67-75.

Sheu Y, Marshall LM, Holton KF, Caserotti P, Boudreau RM, Strotmeyer ES, Cawthon PM, Cauley JA. Abdominal body composition measured by quantitative computed tomography and risk of non-spine fractures: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2231-41.

Singhal V, Maffazioli GD, Cano Sokoloff N, Ackerman KE, Lee H, Gupta N, Clarke H, Slattery M, Bredella MA, Misra M. Regional fat depots and their relationship to bone density and microarchitecture in young oligo-amenorrheic athletes. *Bone*. 2015;77:83-90.

Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):984-93.

Spieker EA, Pyzocha N. Economic Impact of Obesity. *Prim Care*. 2016;43(1):83-95.

World Health Organization. *Obesity and overweight- fact sheet 311*. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 26 out. 2016.

Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2009;45(2):174-9.

Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, Deng HW. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):17-29.

APÊNDICES

Apêndice A - Abstract do artigo principal publicado na revista Osteoporosis Internacional

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed Advanced Search Help

Format: Abstract Send to

Osteoporos Int. 2016 Dec;27(12):3525-3533. Epub 2016 Jun 28.

Visceral fat measured by DXA is associated with increased risk of non-spine fractures in nonobese elderly women: a population-based prospective cohort analysis from the São Paulo Ageing & Health (SPA) Study.

Machado LG¹, Domiciano DS¹, Figueiredo CP¹, Caparbo VF¹, Takayama L¹, Oliveira RM², Lopes JB¹, Menezes PR³, Pereira RM⁴.

Author information

Abstract

The present study investigates the relationship between visceral fat measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and the incidence of non-spine fractures in community-dwelling elderly women. We demonstrated a potential negative effect of visceral fat on bone health in nonobese women.

INTRODUCTION: The protective effect of obesity on bone health has been questioned because visceral fat has been demonstrated to have a deleterious effect on bone. The aim of this study was to investigate the association of visceral fat measured by DXA with the incidence of non-spine fractures in community-dwelling elderly women.

METHODS: This longitudinal prospective population-based cohort study evaluated 433 community-dwelling women aged 65 years or older. A specific clinical questionnaire, including personal history of a fragility fracture in non-spine osteoporotic sites, was administered at baseline and after an average of 4.3 years. All incidences of fragility fractures during the study period were confirmed by affected-site radiography. Visceral adipose tissue (VAT) was measured in the android region of a whole-body DXA scan.

RESULTS: The mean age was 72.8 ± 4.7 years, and 28 incident non-spine osteoporotic fractures were identified after a mean follow-up time of 4.3 ± 0.8 years. According to the Lipschitz classification for nutritional status in the elderly, 38.6% of women were nonobese ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) and 61.4% were obese/overweight. Logistic regression models were used to estimate the relationship between VAT and non-spine fractures in elderly women. After adjusting for age, race, previous fractures, and BMD, VAT (mass, area, volume) had a significant association with the incidence of non-spine fractures only in nonobese elderly women (VAT mass: OR, 1.42 [95% CI, 1.09-1.85; $p = 0.010$]; VAT area: OR, 1.19 [95% CI, 1.05-1.36; $p = 0.008$]; VAT volume: OR, 1.40 [95% CI, 1.09-1.80; $p = 0.009$]).

CONCLUSION: This study suggests a potential negative effect of visceral adiposity on bone health in nonobese women.

KEYWORDS: Bone-fat interactions; DXA; Elderly; Non-spine fractures; Visceral fat

PMID: 27351667 DOI: 10.1007/s00198-016-3682-8

Full text links
SpringerLink

Save items
Add to Favorites

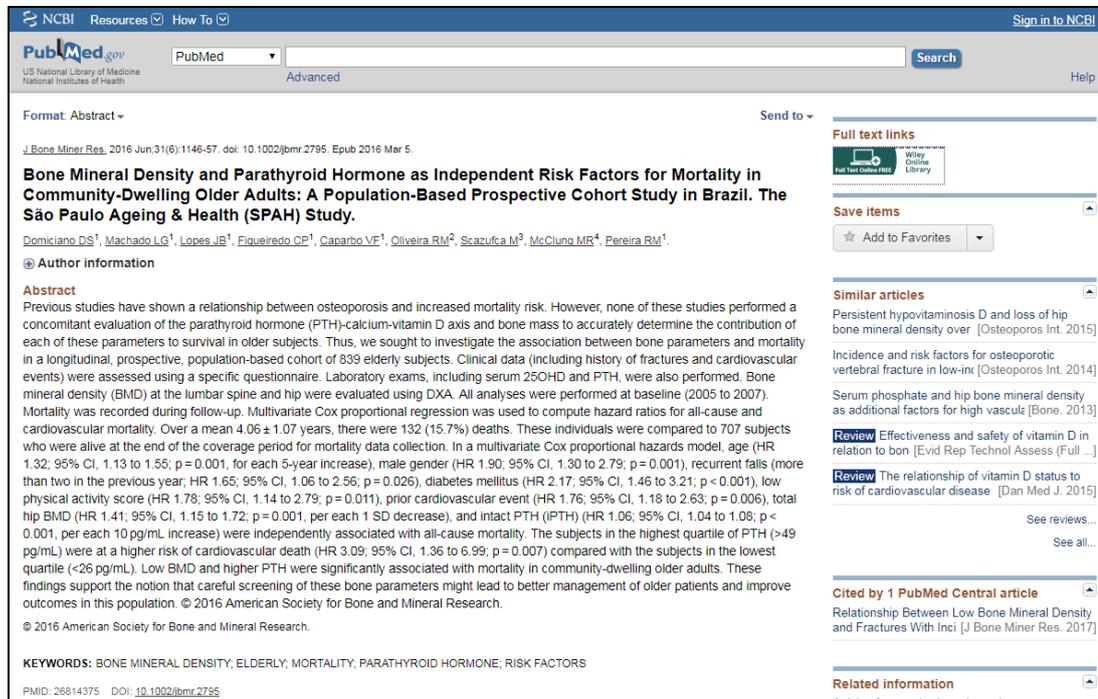
Similar articles
Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An E [Ont Health Technol Assess Ser...]
Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-ink [Osteoporos Int. 2014]
Abdominal body composition measured by quantitative computed tom [Osteoporos Int. 2013]
Relationships between total and regional adiposity and epicardial fat in ol [Clin Obes. 2013]
Review Obesity and fracture risk. [Clin Cases Miner Bone Metab. 2...]
See reviews...
See all...

Cited by 1 PubMed Central article
Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass fr [PLoS One. 2017]

Related information

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351667>>

Apêndice B - Coparticipação em artigos decorrentes do estudo SPAH



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed Advanced Search Help

Format: Abstract Send to

J Bone Miner Res. 2016 Jun;31(6):1146-57. doi: 10.1002/jbmr.2795. Epub 2016 Mar 5.

Bone Mineral Density and Parathyroid Hormone as Independent Risk Factors for Mortality in Community-Dwelling Older Adults: A Population-Based Prospective Cohort Study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study.

Domiciano DS¹, Machado LG¹, Lopes JB¹, Figueiredo CP¹, Caparbo VF¹, Oliveira RM², Sczufca M³, McClung MR⁴, Pereira RM¹.

Author information

Abstract

Previous studies have shown a relationship between osteoporosis and increased mortality risk. However, none of these studies performed a concomitant evaluation of the parathyroid hormone (PTH)-calcium-vitamin D axis and bone mass to accurately determine the contribution of each of these parameters to survival in older subjects. Thus, we sought to investigate the association between bone parameters and mortality in a longitudinal, prospective, population-based cohort of 839 elderly subjects. Clinical data (including history of fractures and cardiovascular events) were assessed using a specific questionnaire. Laboratory exams, including serum 25OHD and PTH, were also performed. Bone mineral density (BMD) at the lumbar spine and hip were evaluated using DXA. All analyses were performed at baseline (2005 to 2007). Mortality was recorded during follow-up. Multivariate Cox proportional regression was used to compute hazard ratios for all-cause and cardiovascular mortality. Over a mean 4.06 ± 1.07 years, there were 132 (15.7%) deaths. These individuals were compared to 707 subjects who were alive at the end of the coverage period for mortality data collection. In a multivariate Cox proportional hazards model, age (HR 1.32; 95% CI, 1.13 to 1.55; p = 0.001, for each 5-year increase), male gender (HR 1.90; 95% CI, 1.30 to 2.79; p = 0.001), recurrent falls (more than two in the previous year; HR 1.65; 95% CI, 1.06 to 2.56; p = 0.026), diabetes mellitus (HR 2.17; 95% CI, 1.46 to 3.21; p < 0.001), low physical activity score (HR 1.78; 95% CI, 1.14 to 2.79; p = 0.011), prior cardiovascular event (HR 1.76; 95% CI, 1.18 to 2.63; p = 0.006), total hip BMD (HR 1.41; 95% CI, 1.15 to 1.72; p = 0.001, per each 1 SD decrease), and intact PTH (iPTH) (HR 1.06; 95% CI, 1.04 to 1.08; p < 0.001, per each 10 pg/mL increase) were independently associated with all-cause mortality. The subjects in the highest quartile of PTH (>49 pg/mL) were at a higher risk of cardiovascular death (HR 3.09; 95% CI, 1.36 to 6.99; p = 0.007) compared with the subjects in the lowest quartile (<26 pg/mL). Low BMD and higher PTH were significantly associated with mortality in community-dwelling older adults. These findings support the notion that careful screening of these bone parameters might lead to better management of older patients and improve outcomes in this population. © 2016 American Society for Bone and Mineral Research.

© 2016 American Society for Bone and Mineral Research.

KEYWORDS: BONE MINERAL DENSITY; ELDERLY; MORTALITY; PARATHYROID HORMONE; RISK FACTORS

PMID: 26814375 DOI: 10.1002/jbmr.2795

Full text links: Wiley Online Library

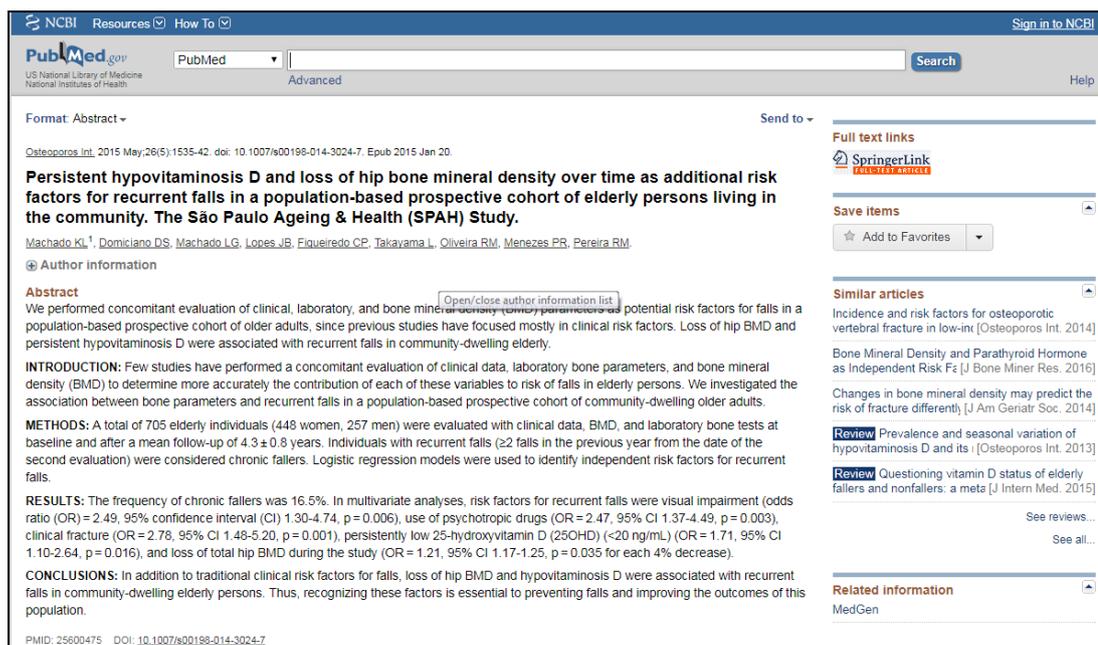
Save items: Add to Favorites

Similar articles: Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over [Osteoporos Int. 2015], Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-in [Osteoporos Int. 2014], Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascul [Bone. 2013], Review Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bon [Evid Rep Technol Assess (Full ...)], Review The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease [Dan Med J. 2015]

Cited by 1 PubMed Central article: Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Inci [J Bone Miner Res. 2017]

Related information: Articles frequently viewed together

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814375>>



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed Advanced Search Help

Format: Abstract Send to

Osteoporos Int. 2015 May;26(5):1535-42. doi: 10.1007/s00198-014-3024-7. Epub 2015 Jan 20.

Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over time as additional risk factors for recurrent falls in a population-based prospective cohort of elderly persons living in the community. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study.

Machado KL¹, Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Takayama L, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RM.

Author information

Abstract

We performed concomitant evaluation of clinical, laboratory, and bone mineral density (BMD) parameters as potential risk factors for falls in a population-based prospective cohort of older adults, since previous studies have focused mostly in clinical risk factors. Loss of hip BMD and persistent hypovitaminosis D were associated with recurrent falls in community-dwelling elderly.

INTRODUCTION: Few studies have performed a concomitant evaluation of clinical data, laboratory bone parameters, and bone mineral density (BMD) to determine more accurately the contribution of each of these variables to risk of falls in elderly persons. We investigated the association between bone parameters and recurrent falls in a population-based prospective cohort of community-dwelling older adults.

METHODS: A total of 705 elderly individuals (448 women, 257 men) were evaluated with clinical data, BMD, and laboratory bone tests at baseline and after a mean follow-up of 4.3 ± 0.8 years. Individuals with recurrent falls (≥2 falls in the previous year from the date of the second evaluation) were considered chronic fallers. Logistic regression models were used to identify independent risk factors for recurrent falls.

RESULTS: The frequency of chronic fallers was 16.5%. In multivariate analyses, risk factors for recurrent falls were visual impairment (odds ratio (OR) = 2.49, 95% confidence interval (CI) 1.30-4.74, p = 0.006), use of psychotropic drugs (OR = 2.47, 95% CI 1.37-4.49, p = 0.003), clinical fracture (OR = 2.78, 95% CI 1.48-5.20, p = 0.001), persistently low 25-hydroxyvitamin D (25OHD) (<20 ng/mL) (OR = 1.71, 95% CI 1.10-2.64, p = 0.016), and loss of total hip BMD during the study (OR = 1.21, 95% CI 1.17-1.25, p = 0.035 for each 4% decrease).

CONCLUSIONS: In addition to traditional clinical risk factors for falls, loss of hip BMD and hypovitaminosis D were associated with recurrent falls in community-dwelling elderly persons. Thus, recognizing these factors is essential to preventing falls and improving the outcomes of this population.

PMID: 25600475 DOI: 10.1007/s00198-014-3024-7

Full text links: SpringerLink

Save items: Add to Favorites

Similar articles: Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-in [Osteoporos Int. 2014], Bone Mineral Density and Parathyroid Hormone as Independent Risk Fa [J Bone Miner Res. 2016], Changes in bone mineral density may predict the risk of fracture differently [J Am Geriatr Soc. 2014], Review Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its [Osteoporos Int. 2013], Review Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta [J Intern Med. 2015]

Related information: MedGen

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600475>>

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health Advanced Search Help

Format: Abstract ▾ Send ▾

Osteoporos Int. 2014 Dec;25(12):2805-15. doi: 10.1007/s00198-014-2821-3. Epub 2014 Aug 5.

Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study.

Domiciano DS¹, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Canabro VF, Takayama L, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RM.

Author information

Abstract

We ascertained the incidence and predictors of radiographic vertebral fracture in a Brazilian elderly cohort, since no data in this field have been reported in low-income countries. This is the first population-based study to demonstrate the high frequency of vertebral fracture in elderly Latin Americans. Age, prior fracture, BMD, and bone turnover were predictors of fracture.

INTRODUCTION: Vertebral fractures are associated with increased future fracture risk and mortality. No data on incidence of osteoporotic vertebral fracture have been reported in low-income countries where the population's aging has been faster. Thus, we sought to describe the incidence and risk factors for radiographic vertebral fracture in a longitudinal prospective Brazilian population-based elderly cohort.

METHODS: 707 older adults (449 women and 258 men) were evaluated with spinal radiographs obtained at baseline and after a mean follow-up of 4.3 ± 0.8 years. New vertebral fracture was defined as distinct alteration in the morphology of vertebrae resulting in higher grade of deformity on the second radiograph when compared to the baseline radiograph. Clinical questionnaire, bone mineral density (BMD), and laboratory tests were performed at baseline. Multivariate Poisson regression models were used to identify independent predictors of fracture.

RESULTS: The age-standardized incidence of vertebral fracture was 40.3/1,000 person-years in women and 30.6/1,000 in men. In women, three models of risk factors for fracture were fitted: (1) age (relative risks (RR) 2.46, 95 % confidence interval (CI) 1.66-3.65), previous osteoporotic fracture (RR 1.65, 95 % CI 1.00-2.71), and lumbar spine BMD (RR 1.21, 95 % CI 1.03-1.41); (2) age (RR 2.25, 95 % CI 1.52-3.34) and femoral neck BMD (RR 1.42, 95 % CI 1.11-1.81); (3) age (RR 2.11, 95 % CI 1.41-3.15) and total hip BMD (RR 1.56, 95 % CI 1.21-2.0). In men, the highest quartile of cross-linked C-telopeptide (CTX) (RR 1.96, 95 % CI 0.98-3.91) and prior fracture (RR 2.10, 95 % CI 1.00-4.39) were predictors of new vertebral fracture.

CONCLUSIONS: This is the first population-based study to ascertain the incidence of vertebral fracture in elderly Latin Americans, confirming the high frequency of the disorder. Age, prior fracture, BMD, and bone turnover were predictors of the short-term incidence of vertebral fracture.

PMID: 25092058 DOI: 10.1007/s00198-014-2821-3

Full text links

SpringerLink
Full Text Articles

Save items

Add to Favorites

Similar articles

Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in [Osteoporos Int. 2013]

Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women [J Bone Miner Res. 2003]

Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over [Osteoporos Int. 2015]

Review Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression [Osteoporos Int. 2016]

Review Fracture risk and bone mineral density levels in patients with syst [Osteoporos Int. 2016]

See reviews...
See all...

Cited by 2 PubMed Central articles

Risk of Vertebral Fracture in Patients Diagnosed with a Depressive Disorder [Clinics (Sao Paulo). 2017]

Review Calcium intake and risk of fracture: systematic review. [BMJ. 2015]

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092058>>

Apêndice C - Prêmios



Apêndice D - Apresentações em congressos

Assunto: ACR Invitation Acceptance Notification

De: acr@confex.com (acr@confex.com)

Para: luanagerheim@yahoo.com.br;

Data: Segunda-feira, 25 de Agosto de 2014 23:23

Dear Luana G. Machado, Dr,

Thank you for agreeing to participate in the 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, in Boston, MA, November 14 - 19, 2014. We are delighted and grateful that you have agreed to serve as Poster presenter for the abstract titled "Visceral Fat Measured By Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Is Associated with Increased Risk of Non-Spine Fractures in Nonobese Elderly Women: a Population-Based Prospective Cohort Analysis from the São Paulo Ageing & Health (SPAHE) Study".

We have you scheduled for the following:

Session Type: Poster

Session Name: Epidemiology and Public Health: Osteoporosis, Non-Inflammatory Arthritis and More

Date and Session Time: Sunday, November 16, 2014: 8:30 AM-4:00 PM

Presentation Number: 52

If you have specific questions regarding your abstract, you may contact Stacey Boyd, Annual Meeting Abstracts, at abstracts@rheumatology.org or 404-633-3777. We look forward to seeing you at this year's Annual Meeting in Boston.

Sincerely,

Chester Oddis, MD

Chair, ACR Annual Meeting Planning Committee

Afton Hassett, PsyD

Chair, ARHP Annual Meeting Program Sub-Committee

Assunto: EULAR 2015 - Abstract information (O)
De: EULAR abstracts (eular.abs@mci-group.com)
Para: luanagerheim@yahoo.com.br;
Data: Quinta-feira, 2 de Abril de 2015 14:35

Annual European Congress of Rheumatology EULAR® 2015
Rome, Italy, 10 – 13 June 2015

Dear Ms Machado,

Thank you for having submitted an abstract for **EULAR® 2015** to be held in Rome in June.

On behalf of the EULAR® Scientific Programme Committee, we have great pleasure to inform you that the following abstract has been accepted for an **ORAL** presentation:

Submission N°: **EULAR15-2636**

Title: **VISCERAL FAT MEASURED BY DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF NON-SPINE FRACTURES IN NONOBESE ELDERLY WOMEN: A POPULATION-BASED PROSPECTIVE COHORT ANALYSIS FROM THE SÃO PAULO AGEING & HEALTH (SPA) STUDY.**

Your abstract has been renumbered and the new programme number is:

OP0004

In accordance with the programme established by the Scientific Programme Committee, please find hereafter the details regarding your presentation. Kindly note that details about the status of your abstract are also available online at:

<https://b-com.mci-group.com/Portal/Abstract/Submission/Default.aspx?EventCode=EULAR2015&PortalCode=EULAR>

<i>Session title:</i>	Do new anti-osteoporotic drugs have an additional effect on bone quality?
<i>Session date and time:</i>	10 June 2015 15:00 - 10 June 2015 16:30
<i>Session room:</i>	Hall 2
<i>Time allocated to your presentation:</i>	10 minutes including discussion
<i>Preliminary presentation time:</i>	10 June 2015 16:15
<i>Presenting author:</i>	Luana Gerheim Machado
<i>Speaker instructions:</i>	Available shortly on the web at: http://www.congress.eular.org/abstract_presentation_oral_and_posters.cfm

Assunto: Abstract Notification - Poster Presentation - Malaga, Spain 2016 - WCO-IOF-ESCEO

De: WCO-IOF-ESCEO (dallapiazza@humacom.com)

Para: luanagerheim@yahoo.com.br;

Data: Segunda-feira, 8 de Fevereiro de 2016 8:56



ABSTRACT NOTIFICATION POSTER PRESENTATION

Poster Presentation Number: P305

Dear Colleague,

We would like to thank you very much for having submitted an abstract entitled:

"VISCERAL FAT MEASURED BY DXA IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF NONSPINE FRACTURES IN NONOBESE ELDERLY WOMEN: A POPULATION-BASED PROSPECTIVE COHORT ANALYSIS FROM THE SÃO PAULO AGEING & HEATHY (SPA) STUDY"

to the WCO-IOF-ESCEO congress (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), which will take place at the Palacio de Ferias y Congresos de Málaga (Fycma) in Málaga, Spain (www.wco-iof-esceo.org) from April 14 to April 17, 2016.

Due to the outstanding quality of your abstract, the Scientific Committee has decided to accept it for poster presentation.

Please read carefully the information hereunder.

Poster Presentation Information

Posters will be displayed in the Poster Area of the FYCMA, Malaga.

- Friday April 15, 2016: 08:30 - 18:30 - "P101 to P450 "
(Poster Viewing Session I - from 14:00 to 15:00)
- Saturday April 16, 2016: 08:30 - 18:30, "P451 and above"

Set Up

Posters P101 to P450 - Friday April 15, 2016 from 08:00 to 09:00
 Posters P451 and above - Saturday April 16, 2016 from 08:00 to 09:00

Dismantling

Posters P101 to P450 - Friday April 15, 2016 from 18:30 to 19:00
 Posters P451 and above - Saturday April 16, 2016 from 18:30 to 19:00

Poster dimensions = 80 cm (width) by 100 cm (height)
 Please note: vertical positioning only, NO "landscape" layout.

Please keep in mind that at least the presenting author should be duly registered to the meeting.

We would like to congratulate you for this wonderful work and to thank you again for having submitted this abstract for the WCO-IOF-ESCEO congress.

Looking forward to seeing you soon in Malaga, we remain sincerely yours,

Prof. J. A. KANIS - Prof. J.-Y. REGINSTER
 Co-Chairmen

Prof. R. RIZZOLI - Prof. C. COOPER
 Scientific Committee Co-Chairmen

#OsteoCongress

Ease your social media communication. Use #OsteoCongress for your tweets, statuses and pictures.

Organized by Sinklar Conference Management B.V.

WCO-IOF-ESCEO

CONGRESS SECRETARIAT
 HUMACOM
 Rue Renier 9
 B-4800 Verviers - Belgium
 Tel. +32 87 852 652
 Fax. +32 87 315 003
info@humacom.com
www.humacom.com

CONGRESS WEBSITE
www.wco-iof-esceo.org

CONGRESS CONTACT
 Sophie Leisten
leisten@humacom.com