**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FÁBIO AKIRA UYENO

**Avaliação do parênquima pancreático no
Diabetes Mellitus através de métodos
quantitativos de ressonância magnética**

**Ribeirão Preto
2015**

FÁBIO AKIRA UYENO

**Avaliação do parênquima pancreático no
Diabetes Mellitus através de métodos
quantitativos de ressonância magnética**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para a
obtenção do título de Mestre em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Diagnóstico por
Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior

Ribeirão Preto

2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Uyeno, Fábio Akira

Avaliação do parênquima pancreático no Diabetes Mellitus através de métodos quantitativos de ressonância magnética.

39 páginas; 2 figuras; 13 tabelas.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa: Centro de Ciências da Imagem e Física Médica.

Orientador: Elias Júnior, Jorge

1. Diabetes Mellitus; 2. Pâncreas; 3. Ressonância magnética

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Fábio Akira Uyeno

Título: Avaliação do parênquima pancreático no Diabetes Mellitus através de métodos quantitativos de ressonância magnética

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Agradecimentos

A Deus, que me dá forças e guia meus passos.

Ao Professor Jorge Elias Junior, pelos ensinamentos e orientações, fundamentais, não só para a execução deste trabalho, mas também para minha formação profissional e pessoal.

A minha noiva, por seu apoio incondicional.

RESUMO

UYENO, F.A. **Avaliação do parênquima pancreático no Diabetes Mellitus através de métodos quantitativos de ressonância magnética.** f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Objetivos: Comparar quantitativamente por técnicas de ressonância magnética (RM), a fração de gordura pancreática em indivíduos saudáveis, obesos e diabéticos (tipos 1 e 2). Secundariamente, buscou-se identificar diferença das medidas do ADC (difusão) no parênquima pancreático.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo com avaliação por dois radiologistas de imagens de RM abdominal de 89 indivíduos (56 controles; 33 diabéticos). Utilizadas três sequências: T1-GRE em fase e fora de fase; difusão (mapa ADC). Calculados e comparados frações de gordura e valores médios do ADC pancreáticos nos grupos.

Resultados: Observaram-se diferenças significativas da fração de gordura pancreática entre diabéticos tipo 2 (DM2) e saudáveis e diabéticos tipo 1 (DM1), com valores de p de 0,01 e 0,02 para homens e 0,02 e 0,01 para mulheres, com confiabilidade interobservador ótima (coeficiente de correlação intraclassa $> 0,8$). Em obesos não diabéticos, observaram-se frações de gordura pancreática semelhantes às dos diabéticos tipo 2. Observou-se também diferença significativa nos valores de ADC entre DM2 e saudáveis e DM1 (p : 0,02 e 0,03 no sexo masculino; p : 0,002 e 0,001 no sexo feminino), menores nos DM2.

Discussão: Observaram-se frações de gordura pancreáticas significativamente maiores em DM2, comparativamente a indivíduos saudáveis e DM1, achado que fomenta a hipótese da infiltração gordurosa do órgão como um fator causal associado para a falência de células beta pancreáticas.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus, Pâncreas, Ressonância Magnética.

ABSTRACT

UYENO, F.A. **Evaluation of the pancreatic parenchyma in Diabetes Mellitus through quantitative Magnetic Resonance Imaging (MRI) techniques.** f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2015.

Objectives: To compare, through quantitative MRI techniques, the pancreatic fat fraction in healthy, obese and diabetic (type 1 and 2) individuals. Secondly, we've tried to identify differences in ADC (diffusion) values in the pancreatic parenchyma.

Materials and Methods: A retrospective study, with review, by two radiologists, of abdominal MR images of 89 subjects (56 controls; 33 diabetics). Three sequences have been used: T1-GRE in-phase and out-of-phase; diffusion (ADC map). Fat fractions and average values of the ADC in pancreatic parenchyma have been calculated and compared.

Results: We observed significant differences between pancreatic fat fractions of diabetics type 2 (DM2) and healthy and diabetic type 1 (DM1) individuals, with p values of 0.01 and 0.02 for men and 0.02 and 0.01 for women, with good interobserver reliability (intraclass correlation coefficients > 0.8). Obese non-diabetic subjects showed high pancreatic fat fraction similar to DM2. There was also a significant difference in ADC values between DM2 and DM1 and healthy individuals (p : 0.02 and 0.03 in males; p : 0.002 and 0.001 in females), lower in DM2.

Discussion: We observed significantly higher pancreatic fat fractions in DM2, when compared to healthy and DM1 individuals. This finding favors the hypothesis of fatty infiltration of the organ as an associated causal factor to the pancreatic beta cells failure.

Key-words: Diabetes Mellitus, Pancreas, Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Exemplo da metodologia empregada nas aferições	pag 21
Figura 2-	Gráficos comparativos das frações de gordura pancreática em diabéticos tipo 1 e tipo 2	pag 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	protocolos das sequências de RM avaliadas no estudo	pag 20
Tabela 2-	distribuição dos indivíduos do sexo masculino conforme grupo.....	pag 22
Tabela 3-	distribuição dos indivíduos do sexo feminino conforme grupo.....	pag 22
Tabela 4-	valores médios obtidos pelo observador 1 no sexo masculino.	pag 25
Tabela 5-	valores médios obtidos pelo observador 1 no sexo feminino..	pag 25
Tabela 6-	valores médios obtidos pelo observador 2 no sexo masculino.	pag 25
Tabela 7-	valores médios obtidos pelo observador 2 no sexo feminino..	pag 25
Tabela 8-	comparação das frações de gordura pancreática em homens.....	pag 26
Tabela 9-	comparação das frações de gordura pancreática em mulheres.....	pag 27
Tabela 10-	Comparação das frações de gordura entre os sexos masculino e feminino no diabetes tipo1 e tipo 2.....	pag 28
Tabela 11-	Comparação dos valores de ADC no parênquima pancreático dos grupos estudados no sexo masculino	pag 28
Tabela 12-	Comparação dos valores de ADC no parênquima pancreático dos grupos estudados no sexo feminino.....	pag 28
Tabela 13-	avaliação da concordância interobservador.....	pag 29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	pag 14
2. OBJETIVOS	pag 17
3. MATERIAIS E MÉTODOS	pag 19
4. RESULTADOS	pag 24
5. DISCUSSÃO.....	pag 30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pag 33
7. ANEXOS.....	pag 35

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos (Ministério da Saúde – website). Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (Ministério da Saúde – website). Estima-se que, em 1995, atingia 4,0% da população adulta mundial e que, em 2025, alcançará a cifra de 5,4% (Ministério da Saúde – website). O diabetes apresenta alta morbimortalidade, com perda importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular (Ministério da Saúde – website).

A disfunção progressiva das células beta pancreáticas é uma das características do DM tipo 2 (*Kahn et al.*, 2006). A infiltração gordurosa do pâncreas, sabidamente relacionada a obesidade e a resistência insulínica (*Jing Li et al.*, 2011), tem sido apontada como um fator causal para a redução quantitativa e funcional das células beta, possivelmente, devida a produção de fatores pró-inflamatórios pelos adipócitos (*Robertson et al.*, 2004; *Newsholme et al.*, 2007; *Eldor; Raz*, 2006). O acúmulo de gordura em um órgão é um gatilho para cascatas inflamatórias (*Farrell; Larter*, 2006; *McCullough*, 2006), tendo sido observada relação com o desenvolvimento de pancreatite crônica e a exacerbação de quadros de pancreatite aguda (*So Yeon Kim et al.*, 2014; *Smits*, 2011; *Pitt*, 2007). Devido a sua relevância clínica, faz-se necessário o uso de métodos não invasivos confiáveis para a avaliação e quantificação da gordura pancreática (*So Yeon Kim et al.*, 2014).

Técnicas não invasivas tradicionais para identificação da gordura pancreática incluem a ultrassonografia e a tomografia computadorizada, porém a ressonância magnética (RM) tem demonstrado maiores acurácia e sensibilidade em estudos recentes (*Jing Li et al.*, 2011). Alguns trabalhos demonstram a utilidade dos diferentes métodos de imagem com este objetivo, incluindo técnicas de RM com espectroscopia de prótons. Porém, não há estudos que fazem uma avaliação comparativa entre indivíduos sadios e diabéticos no que diz respeito à quantificação da infiltração gordurosa do parênquima pancreático através de técnicas RM. A RM é um método adequado

para esse propósito, não invasivo, altamente reprodutível e livre de radiação ionizante (*Machann et al.*, 2005; *Siegel et al.*, 2007; *Cassidy et al.*, 2009).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos principais determinar se há diferença na fração de gordura pancreática em grupo controle e em pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) e se há correlação entre o grau de lipossustituição pancreática e o DM. Como objetivo secundário, buscou-se também determinar se há diferença significativa entre as medidas do ADC no parênquima pancreático nos dois grupos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, baseado na análise de exames de ressonância magnética do abdome superior de 95 indivíduos, realizados em equipamento de 1.5T (Philips Achieva 1.5T), com bobina de corpo de 8 canais, nos anos de 2012 e 2013, no Centro de Ciências da Imagem e Física Médica (CCIFM) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP-USP). Foram avaliadas as sequências ponderadas em T1 gradiente-eco (T1-GRE) com duplo eco, em fase e fora de fase, e sequência de difusão (mapa de ADC), realizadas conforme protocolo resumido na tabela 1.

Sequência	Protocolo
T1-GRE em fase	TE=4,6ms; TR=111,6ms; espessura de corte de 6,0mm; 30 cortes; matriz de 348x237; <i>flip angle</i> de 80°
T1-GRE fora de fase	TE=2,3ms; TR=111,6ms; espessura de corte de 6,0mm; 30 cortes; matriz de 348x237; <i>flip angle</i> de 80°
Difusão (mapa de ADC)	TE=75,6ms; TR=2324,4ms; espessura de corte de 5,0mm; 36 cortes; matriz de 200x153; <i>flip angle</i> de 90°

Tabela 1: protocolos das sequências de RM avaliadas no estudo.

Os indivíduos foram divididos em grupos controle, constituído por indivíduos sadios e obesos, e grupo teste, composto por indivíduos diabéticos (tipo 1 e tipo 2). As imagens foram analisadas, utilizando-se software específico, por dois radiologistas, ambos sem informações sobre o grupo de origem dos indivíduos bem como a respeito de dados clínicos e laboratoriais dos mesmos.

Nas sequências de RM com técnica de desvio químico (sequências gradiente eco ponderadas em T1, com oposição de fase) foram feitas medidas da intensidade de sinal com ROI's (*Region of Interest*) estabelecidas pelos radiologistas, posicionadas na mesma localização do pâncreas nas imagens em fase e fora de fase. As aferições foram realizadas através de dois métodos, conforme exemplo na figura 1: (a) três medidas, com uma ROI na cabeça, uma no corpo e outra na cauda, com posterior cálculo dos valores médios em fase e fora de fase; (b) uma única medida em cortes correspondentes em cada

sequência, com apenas uma ROI abrangendo a maior área de parênquima pancreático possível. Em seguida, foi calculada a fração de gordura pancreática com base na seguinte fórmula:

$$\text{Fração de Gordura Pancreática} = \frac{[(\text{Em fase}) - (\text{Fora de fase})] \times 100}{2 \times (\text{Em fase})}$$

Figura 1: métodos de mensuração utilizados. Método (a): linha superior. Método (b): linha inferior.

Nas sequências com técnica de difusão, foram feitas medidas no mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente) com três ROI's, posicionadas uma na cabeça, uma no corpo e outra na cauda do pâncreas.

Foi estabelecido como critério de exclusão a limitação técnica na avaliação das imagens, determinada, principalmente, por fatores como pâncreas acentuadamente afilado e artefatos de movimento. Após a aplicação deste critério, obteve-se amostra de 89 indivíduos (excluídos 6 dos 95 iniciais), 41 do sexo masculino e 48 do sexo feminino, com média de idade de 43,9

anos, totalizando 56 no grupo controle e 33 diabéticos, distribuídos conforme as tabelas 2 e 3.

MASCULINO	n	Idade (anos)	Média de idade
Controle	21	20 a 67	42
Sadios	16	20 a 67	39,8
Obesos	5	40 a 59	49,4
DM	20	22 a 67	42
DM1	11	22 a 38	27,2
DM2	9	31 a 67	55,2

Tabela 2: distribuição dos indivíduos do sexo masculino conforme grupo. *n=número de indivíduos; DM=Diabetes Mellitus; DM1=Diabetes Mellitus tipo 1; DM2=Diabetes Mellitus tipo 2.*

FEMININO	n	Idade (anos)	Média de idade
Controle	35	22 a 69	48,8
Sadios	22	22 a 65	43,9
Obesos	13	37 a 69	57,1
DM	13	20 a 56	38
DM1	7	20 a 42	29,6
DM2	6	43 a 56	47,8

Tabela 3: distribuição dos indivíduos do sexo feminino conforme grupo

Análise estatística

Inicialmente, para avaliação do padrão de distribuição da população estudada, foi aplicado o teste de aderência de Kolmogorov-Smirnov, observando-se que, em relação aos valores de fração de gordura pancreática, não há distribuição normal, ao contrário do que se observou quanto aos valores de ADC.

Assim sendo, para o estudo comparativo da fração de gordura pancreática entre os grupos controle, incluindo indivíduos obesos e com IMC normal, e diabetes (DM1 e DM2) foi empregado o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. Para a análise dos valores de ADC no parênquima pancreático, foi utilizado um teste paramétrico *t* não pareado. Os resultados considerados estatisticamente significativos, ou seja, aqueles em que se observou diferença significativa entre os valores de fração de gordura de dois grupos, foram

aqueles que apresentaram valores de p inferiores a 0.05, com intervalo de confiança de 95%.

A seguir, para avaliação da concordância interobservador na mensuração da fração de gordura pancreática, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass (CCI), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Quanto mais próximo de 1.0 o valor do CCI, maior é a concordância entre os observadores.

Considerações éticas

O trabalho foi apresentado Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e registrado sob o número Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 36696114.6.0000.5440. O trabalho foi aprovado pelo CEP com parecer número 945.986. Ressaltamos ainda que o trabalho foi realizado como adendo de trabalho prévio, aprovado pelo CEP sob o número de processo 211/2012.

4. RESULTADOS

Após realizadas as medidas pelos dois radiologistas (observadores 1 e 2), foram obtidos os valores médios da fração de gordura pancreática e do ADC, conforme as tabelas 4 a 7.

Observador 1 (masculino)	FGa	FGb	ADC (mm²/s)
Controle	2.69	3.02	1.15
Sadios	2.3	2.51	1.17
Obesos	3.92	4.62	1.08
DM	2.12	3.57	1.11
DM1	0.85	1.09	1.18
DM2	3.67	6.6	1.02

Tabela 4: valores médios obtidos pelo observador 1 no sexo masculino. FGa=fração de gordura média obtida pelo método de mensuração a; FGb=fração de gordura média obtida pelo método de mensuração b; ADC=valores médios do ADC

Observador 1 (feminino)	FGa	FGb	ADC (mm²/s)
Controle	3.22	4.03	1.3
Sadios	1.27	1.78	1.33
Obesos	6.51	7.84	1.26
DM	3.81	4.06	1.16
DM1	1.11	0.43	1.3
DM2	6.97	8.3	1.0

Tabela 5: valores médios obtidos pelo observador 1 no sexo feminino.

Observador 2 (masculino)	FGa	FGb	ADC (mm²/s)
Controle	2.46	1.86	1.1
Sadios	2.07	1.64	1.11
Obesos	3.71	2.54	1.05
DM	2.28	2.91	1.09
DM1	0.88	2.39	1.15
DM2	4.0	3.56	1.01

Tabela 6: valores médios obtidos pelo observador 2 no sexo masculino.

Observador 2 (feminino)	FGa	FGb	ADC (mm²/s)
Controle	2.91	3.12	1.22
Sadios	1.43	1.24	1.29
Obesos	5.41	6.3	1.11
DM	1.32	2.98	1.19
DM1	0.37	0.19	1.35
DM2	2.43	6.24	0.99

Tabela 7: valores médios obtidos pelo observador 2 no sexo feminino.

Após a aplicação do teste U de Mann-Whitney, em ambos os sexos observaram-se maiores frações de gordura pancreática em diabéticos tipo 2 quando comparados a indivíduos do grupo controle com IMC normal e a diabéticos tipo 1. Entre as mulheres, foi observado, ainda, maior percentual de gordura no pâncreas de obesas não diabéticas em relação a diabéticas tipo 1 (tabelas 8 e 9). Entre controles normais e diabéticos tipo 1, não houve diferenças.

Homens	
Método/Grupos	p
A/Controle x Diabetes (todos)	0.41
B/Controle x Diabetes (todos)	0.86
A/Controle x Diabetes 1	0.05
B/Controle x Diabetes 1	0.11
A/Controle x Diabetes 2	0.41
B/Controle x Diabetes 2	0.13
A/IMC normal x Diabetes (todos)	0.53
B/IMC normal x Diabetes (todos)	0.93
A/IMC normal x Diabetes 1	0.06
B/IMC normal x Diabetes 1	0.11
A/IMC normal x Diabetes 2	0.23
B/IMC normal x Diabetes 2	0.01
A/Obesos x Diabetes (todos)	0.44
B/Obesos x Diabetes (todos)	0.80
A/Obesos x Diabetes 1	0.21
B/Obesos x Diabetes 1	0.34
A/Obesos x Diabetes 2	0.90
B/Obesos x Diabetes 2	0.55
A/Diabetes 1 x Diabetes 2	0.02
B/Diabetes 1 x Diabetes 2	0.008

Tabela 8: comparação das frações de gordura pancreática em homens. A=mensuração pelo método a; B=mensuração pelo método b

Mulheres

Método/Grupos	<i>p</i>
A/Controle x Diabetes (todos)	0.63
B/Controle x Diabetes (todos)	0.73
A/Controle x Diabetes 1	0.18
B/Controle x Diabetes 1	0.02
A/Controle x Diabetes 2	0.02
B/Controle x Diabetes 2	0.01
A/IMC normal x Diabetes (todos)	0.11
B/IMC normal x Diabetes (todos)	0.49
A/IMC normal x Diabetes 1	0.68
B/IMC normal x Diabetes 1	0.07
A/IMC normal x Diabetes 2	0.02
B/IMC normal x Diabetes 2	0.02
A/Obesos x Diabetes (todos)	0.19
B/Obesos x Diabetes (todos)	0.07
A/Obesos x Diabetes 1	0.01
B/Obesos x Diabetes 1	0.02
A/Obesos x Diabetes 2	0.86
B/Obesos x Diabetes 2	0.87
A/Diabetes 1 x Diabetes 2	0.01
B/Diabetes 1 x Diabetes 2	0.002

Tabela 9: comparação das frações de gordura pancreática em mulheres. A=mensuração pelo método *a*; B=mensuração pelo método *b*

Os gráficos na figura 2 ilustram a diferença entre as frações de gordura pancreática em diabéticos tipo 1 e tipo 2.

Figura 2: Gráficos comparativos das frações de gordura pancreática em diabéticos tipo 1 e tipo 2, calculadas através dos dois métodos de mensuração.

Ainda em relação à fração de gordura do pâncreas, foi realizado o estudo comparativo entre os indivíduos diabéticos do sexo masculino e do sexo feminino, que demonstrou não haver diferenças significativas entre os gêneros, tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, conforme ilustrado na tabela 10.

Homens x Mulheres	
Método/Grupo	p
A/Diabetes tipo 1	0.68
A/Diabetes tipo 2	0.34
B/Diabetes tipo 1	0.12
B/Diabetes tipo 2	0.56

Tabela 10: Comparação das frações de gordura entre os sexos masculino e feminino no diabetes tipo1 e tipo 2.
A=mensuração pelo método a; B=mensuração pelo método b.

Em obesos não diabéticos, observaram-se frações de gordura pancreática semelhantes às dos diabéticos tipo 2.

Assim como na avaliação das frações de gordura, observou-se diferença significativa nos valores de ADC entre os grupos estudados em ambos os sexos, com valores menores em diabéticos tipo 2 em relação a indivíduos do grupo controle com IMC normal e a diabéticos tipo 1, com valores de p inferiores a 0.05, com intervalo de confiança de 95% (tabelas 11 e 12).

Homens	
Grupo	p
Controle x Diabetes (todos)	0.44
Controle x Diabetes 1	0.53
Controle x Diabetes 2	0.05
IMC normal x Diabetes (todos)	0.26
IMC normal x Diabetes 1	0.84
IMC normal x Diabetes 2	0.03
Obesos x Diabetes (todos)	0.66
Obesos x Diabetes 1	0.15
Obesos x Diabetes 2	0.57
Diabetes 1 x Diabetes 2	0.02

Tabela 11: Comparação dos valores de ADC no parênquima pancreático dos grupos estudados no sexo masculino

Mulheres	
Grupo	p
Controle x Diabetes (todos)	0.45
Controle x Diabetes 1	0.21
Controle x Diabetes 2	0.01
IMC normal x Diabetes (todos)	0.02
IMC normal x Diabetes 1	0.75
IMC normal x Diabetes 2	0.001
Obesos x Diabetes (todos)	0.61
Obesos x Diabetes 1	0.87
Obesos x Diabetes 2	0.36
Diabetes 1 x Diabetes 2	0.002

Tabela 12: Comparação dos valores de ADC no parênquima pancreático dos grupos estudados no sexo feminino

Em relação à avaliação da concordância interobservador na mensuração da fração de gordura pancreática a maioria apresentou coeficiente de correlação intraclassa ótimo em ambos os sexos (acima de 0.8), com exceção

dos grupos diabetes do sexo feminino, que apresentaram CCI moderado para o método *a* e fraco para o método *b*, e os grupos controle e diabetes do sexo masculino, que apresentaram correlação moderada pelo método *b*. De maneira geral o método *a* apresentou melhores índices de correlação que o método *b* (Tabela 13).

Gênero / Grupo / Método	CCI	IC
Fem./ Controle / Método A	0.87	0.76-0.93
Fem. / Controle / Método B	0.88	0.78-0.94
Fem. / Diabetes / Método A	0.47	0.10-0.81
Fem. / Diabetes / Método B	0.27	0.32-0.71
Masc. / Controle / Método A	0.80	0.57-0.91
Masc. / Controle / Método B	0.69	0.37-0.86
Masc. / Diabetes / Método A	0.93	0.82-0.97
Masc. / Diabetes / Método B	0.43	0.10-0.73

Tabela 13: avaliação da concordância interobservador. CCI=coeficiente de correlação intraclassa; IC=intervalo de confiança de 95%.

5. DISCUSSÃO

Um dos métodos de ressonância magnética mais utilizados para detecção e quantificação de gordura é a técnica de gradiente químico, que se baseia na diferença característica das frequências de ressonância entre os prótons da gordura e da água (*Jing Li et al.*, 2011). *Jing Li et al.*, com base nessa técnica, procuraram estabelecer valores de referência para a fração de gordura pancreática em homens saudáveis entre 20 e 70 anos de idade, através da avaliação de voluntários saudáveis e de modelos experimentais constituídos por misturas água/gordura em diferentes proporções. Os valores de fração de gordura pancreática encontrados para o grupo controle no presente estudo foram semelhantes aos obtidos pelo grupo de *Jing Li*, o qual estabeleceu, resumidamente, frações de gordura entre 2,66% e 2,94% para indivíduos entre 20 e 50 anos. No grupo controle masculino com IMC normal, com idades entre 20 e 67 anos, obtivemos valores médios de 2,3% (observador 1) e 2,07% (observador 2) pelo método de mensuração *a* (semelhante à metodologia empregada pelo grupo de *Jing Li*). Este fato fala a favor da boa reprodutibilidade do método.

Conforme observado anteriormente, o estudo comparativo dos grupos controle e diabetes permitiu concluir que os indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam frações de gordura significativamente maiores em relação aos diabéticos tipo 1 e aos voluntários saudáveis. Este achado fomenta a hipótese, aventada previamente por alguns autores (*Robertson*, 2004; *Newsholme*, 2007; *Eldor*, 2006), de que a infiltração gordurosa do pâncreas seja um fator causal associado para a redução quantitativa e funcional progressiva das células beta pancreáticas, uma das características do DM tipo 2. Outro fato que sustenta esta hipótese é o achado de valores de frações de gordura pancreática altos (sem diferença significativa em relação aos diabéticos tipo 2) em indivíduos obesos do grupo controle, uma vez que, sabidamente, a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2.

Outro achado que merece atenção no presente estudo consiste em valores significativamente menores de ADC (maior restrição à difusão de moléculas de água) no parênquima pancreático em indivíduos diabéticos tipo 2, fato que poderia estar relacionado, por exemplo, hipoteticamente, a processo

inflamatório pancreático, uma vez que é sabido ser a infiltração gordurosa de um órgão um gatilho para cascatas inflamatórias (*Farrell, 2006; McCullough, 2006*).

Em conclusão, observamos que a técnica de gradiente químico se mostrou um método eficiente e com boa reprodutibilidade (boa correlação interobservador) na avaliação quantitativa do parênquima pancreático. Em relação à hipótese, sustentada pelos resultados obtidos em nosso estudo, de que a infiltração gordurosa do pâncreas possa ser considerada um fator causal para a falência das células beta pancreáticas, estudos com amostras populacionais maiores podem contribuir sobremaneira em sua confirmação.

As principais limitações em nosso trabalho foram o tamanho reduzido das amostras populacionais e a inviabilidade, eminentemente técnica e ética, de obter-se confirmação histológica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 14: 840–846, 2006

Jing Li, MD, PhD, Yi Xie, MMS, Fang Yuan, MMS, Bin Song, MD, PhD, Chengwei Tang, MD, PhD: Noninvasive Quantification of Pancreatic Fat in Healthy Male Population Using Chemical Shift Magnetic Resonance Imaging Effect of Aging on Pancreatic Fat Content. *Pancreas*: Volume 40 – Issue 2, March 2011

Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V: Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl. 1): S119–S124, 2004

Newsholme P, Keane D, Welters HJ, Morgan NG: Life and death decisions of the pancreatic β -cell: the role of fatty acids. *Clin Sci* 112: 27–42, 2007

Eldor R, Raz I: Lipotoxicity versus adipotoxicity: the deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 74: S3–S8, 2006

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43 (2 Suppl 1): S99–S112, 2006

McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 40 (Suppl 1): S17–S29, 2006

So Yeon Kim, MD, Haeryoung Kim, MD, Jai Young Cho, MD, Soo Lim, MD, Kyusun ha, BA, Kyoung Ho Lee, MD, Young Hoon Kim, MD, Ji Hoon Kim, MD, Yoo-Seok Yoon, MD, Ho-Seong Han, MD, Heung Sik Kang, MD: Quantitative Assessment of Pancreatic Fat by Using Unenhanced CT: Pathologic Correlation and Clinical Implications. *Radiology*: Volume 271, Number 1, April 2014

Smits M, van Geenen E: The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8: 169–177, 2011

Pitt H. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)* 9: 92–97, 2007

Machann J, Thamer C, Schnoedt B, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 21: 455–462, 2005

Siegel MJ, Hildebolt CF, Bae KT, Hong C, White NH. Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR imaging. *Radiology*: 242:846–856, 2007.

Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics* 29:231–2, 2009

7. ANEXOS

Anexo A: parecer consubstanciado (CEP-HCRP) **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do parênquima pancreático no Diabetes Mellitus através de métodos quantitativos de Ressonância Magnética

Pesquisador: FÁBIO AKIRA UYENO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36896114.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 945.986

Data da Relatoria: 18/12/2014

Apresentação do Projeto:

vide relatório de 26/09/2014

Objetivo da Pesquisa:

vide relatório de 26/09/2014

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

vide relatório de 26/09/2014

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide relatório de 26/09/2014

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O autor fez as adequações requeridas no último parecer deste colegiado. Os autores principais foram aceitos como co-autores do projeto de pesquisa 211/2012, em andamento. As demais alterações solicitadas também foram feitas. O projeto encontra-se em conformidade com a resolução 466/2012 do CNS.

Recomendações:

Não há.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 345.906

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 3, 18 de dezembro de 2014, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 05 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Anexo B: comprovante de aprovação do trabalho sob processo número 211/2012 junto ao CEP-HCRP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 28 de março de 2012

Ofício nº 1149/2012
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"DIABETES MELLITUS E OSTEOPOROSE: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DO PERFIL METABÓLICO SOBRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, OCORRÊNCIA DE FRATURA SUBCLÍNICA E CONTEÚDO DE GORDURA EM CORPO VERTEBRAL NO DIABETES MELLITO TIPO 1 E 2"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 342ª Reunião Ordinária realizada em 26/03/2012, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 211/2012.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^a MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF.DR. FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA(Orientador)
IANA MIZUMUKAI DE ARAÚJO/NILTON AUGUSTO DA SILVA(Alunos)
 Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733;IRB-00002186 e Registro SISNEP/CONEP n 4
(16) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Anexo C: carta de inclusão como pesquisador colaborador ao trabalho sob processo número 211/2012, emitida pelo CEP-HCRP

Ribeirão Preto, 28 de outubro de 2014.

Ofício n. 4035/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP Nº. 211/2012

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa tomou ciência e aprovou “AD REFERENDUM” a inclusão do Prof. Dr. Jorge Elias e dos alunos Eloá de Castro Nogueiro e Fábio Akira Uyeno, como colaboradores da pesquisa: “DIABETES MELLITUS E OSTEOPOROSE: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DO PERFIL METABÓLICO SOBRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, OCORRÊNCIA DE FRATURA SUBCLÍNICA E CONTEÚDO DE GORDURA EM CORPO VERTEBRAL NO DIABETES MELLITO TIPO 1 E 2”.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA
Departamento de Clínica Médica