MARIA BEATRIZ SOBRAL DE OLIVEIRA

**Avaliação da frequência de doença osteometabólica entre
portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação
com os hábitos alimentares e a composição corporal**

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

Programa Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Pinto Marques
Souza de Oliveira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Maria Beatriz Sobral de

Avaliação da frequência de doença osteometabólica entre portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação com os hábitos alimentares e a composição corporal / Maria Beatriz Sobral de Oliveira. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira.

Descritores: 1.Doenças ósseas metabólicas 2.Pancreatite crônica
3.Pancreatite alcoólica 4.Hábitos alimentares 5.Densidade óssea 6.Vitamina D
7.Doença crônica 8.Composição corporal/análise

USP/FM/DBD-416/15

Este trabalho foi realizado com a colaboração da
Professora Doutora Rosa Maria Rodrigues Pereira
do Laboratório de Reumatologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo

Dedicatória

A meu marido Guilherme pelo incentivo e amor.

A meus pais Hernani e Maria Leticia pelo carinho e apoio.

A minhas irmãs Maria Eduarda e Maria Cecilia pela amizade.

A Geraldo Dannemann, avô e exemplo a ser seguido.

A minha avó Célia sempre com uma palavra acolhedora.

Aos meus filhos Maria Laura e Caio que nasceram durante este trabalho.

Agradecimentos

À professora Doutora Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira pela perfeita orientação, incentivo, paciência e atenção sempre.

A professora Doutora Dulce Reis Guarita pelo acompanhamento no início e durante o trabalho mesmo de longe sempre presente.

A Professora Doutora Rosa Maria Pereira Rodrigues pela valiosa orientação e colaboração.

Ao professor Doutor José Jukemura pelas valiosas sugestões no exame de qualificação.

Ao professor Doutor André Luis Montagnini pela atenção e sugestões no exame de qualificação.

Ao professor Doutor Joel Faintuch sempre pronto a ajudar.

Ao professor Doutor Flair José Carrilho, pelo incentivo à pesquisa científica que sempre o acompanha.

A Ana Cristina de Sá Teixeira pela amizade, orientação e toda ajuda necessária.

A Maira Marzinotto Vana uma nova amiga sempre disposta a esclarecer dúvidas e atenção sempre.

A Doutora Martha Pedroso pela orientação no ambulatório, atenção e amizade.

A Mauro S. Duarte, colega de profissão carinho e atenção

Ao departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ao Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Aos funcionários do Ambulatório do Pâncreas

Aos funcionários do Laboratório de Reumatologia

Aos pacientes que participaram desta pesquisa.

A todos que participaram diretamente ou indiretamente deste trabalho.

A Capes pelo apoio financeiro.

A Deus por esta etapa cumprida

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

Referências: Adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação e dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Sueli C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index medicus*.

Esta dissertação está conforme as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de janeiro de 2009.

Sumário

Lista de tabelas e gráficos

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Metabolismo ósseo	2
1.2 Doenças osteometabólicas e sua fisiopatogênese	3
1.3 Nutrição nas doenças osteometabólicas	4
1.4 Densitometria.....	7
1.5 Pancreatite Crônica	8
1.5.1 Nutrição e Pancreatite Crônica	10
1.5.2 Pancreatite crônica e doenças osteometabólica	11
2 OBJETIVOS	14
3 MÉTODOS	16
3.1 Desenho do estudo e características da população estudada	17
3.2 Critérios de inclusão	17
3.3 Critérios de exclusão	17
3.4 Aspectos éticos.....	18
3.5 Metodologia	19
3.6 Análise estatística.....	21
4 RESULTADOS	22
4.1 Dados demográficos e características clínicas	23
4.2 Achados nutricionais e de composição corpórea.....	24
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÃO	44
7 ANEXOS	46
8 REFERÊNCIAS.....	57

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Dados demográficos e características clínicas em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea	23
Tabela 2 -	Valores energéticos e macronutrientes ingeridos de acordo com inquérito alimentar de três dias, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea	24
Tabela 3 -	Composição corpórea média, obtida por bioimpedância elétrica, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea.....	25
Tabela 4 -	Valores de massa magra e de massa gorda na densitometria óssea, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea.....	26

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Gráfico em barras demonstrando percentagem de pacientes em cada grupo com níveis do eritrócito normais e alterados	27
Gráfico 2 - Boxplot dos níveis de fosfatase total em cada grupo estudado	28
Gráfico 3 - Boxplot demonstra consumo de vitamina A no recordatório de 3 dias	29
Gráfico 4 - Gráfico de barras da percentagem total de pacientes e o resultado da vitamina D nos grupos estudados	30
Gráfico 5 - Boxplot do consumo de vitamina B5 no recordatório de três dias nos grupos estudados	31
Gráfico 6 - Boxplot mostra o consumo de vitamina B6 nos grupos estudados	32
Gráfico 7 - Boxplot demonstra o consumo de ácido fólico no recordatório de três dias	33
Gráfico 8 - Boxplot apresenta consumo de ferro nos grupos estudados	34
Gráfico 9 - Boxplot do consumo de iodo	35
Gráfico 10 - Boxplot apresenta o consumo de cobre no recordatório de três dias	36
Gráfico 11 - Boxplot do consumo de manganês	37

Gráfico 12 - Boxplot apresenta o consumo de potássio pelos grupos estudados	38
--	----

Lista de abreviaturas e siglas

%	porcentagem
(↑m)	reabsorção na idade adulta
(1,25 (OH) 2D)	1,25-di-hidroxivitamina D
(m ↓)	aposição puberal
(m ↓)	reabsorção em jovens
(m)	reabsorção medular
(T)	aposição subperiosteal
AGA	American Gastroenterological Association
ALT	alanino aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
C/Q	cintura/quadril
Ca	cálcio
CAPPEsq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
cm	centímetro
DMO	densidade mineral óssea
DP	desvio padrão
DXA	densitometria óssea por raios-X de dupla energia
EP	erro padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	grama
IMC	índice de massa corpórea
Kcal	kilocalorias
Kg	Kilos
L	litro
m	metros
m ²	metro quadrado
mcg	micrograma
mg	miligrama
mg	miligramas ao dia

ml	mililitros ao dia
OH	álcool
PC	pancreatite crônica
PCOH	pancreatite crônica alcoólica
PTH	paratormônio
RCQ	relação cintura quadril
RE	equivalente de retinol
TCLE	termo de consentimento livre esclarecido
TSH	hormônio estimulante da tireóide
U/L	unidades por litro
WGO	World Gastroenterological Organization

Resumo

Oliveira MBS. *Avaliação da frequência de doença osteometabólica entre portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação com os hábitos alimentares e a composição corporal* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O tecido ósseo é extremamente complexo que, juntamente com a cartilagem, constitui o sistema esquelético. Tanto os ossos quanto a cartilagem são compostos por tecido metabolicamente ativo com duas funções básicas para o organismo, uma mecânica e outra bioquímica. O impacto do déficit calórico e da perda de peso pode reduzir a massa óssea e mudar a composição corpórea. Na pancreatite crônica alcoólica o paciente relata ingestão alcoólica por longo período, além da referência do alto consumo de cigarros e de uma alimentação deficiente. Os objetivos do presente estudo foram avaliar a frequência da doença osteometabólica, os hábitos alimentares, a frequência de deficiência de vitamina D assim como, se os achados de massa corpórea por densitometria de corpo total se relacionam à deficiência de massa óssea, em indivíduos portadores de pancreatite crônica de etiologia alcoólica. Foram avaliados três grupos de pacientes do sexo masculino com pancreatite crônica alcoólica. Foram divididos de acordo com o resultado da densitometria óssea: 5 pacientes no grupo da osteoporose, 26 no grupo da osteopenia e 8 no grupo normal. Todos os pacientes foram submetidos ao registro alimentar de três dias, mensuração de peso, altura, cintura e quadril, Índice de Massa Corpórea (IMC) e exames laboratoriais. A composição corpórea foi avaliada pela densitometria óssea por raios X de dupla energia (DXA) e por bioimpedância elétrica. 79% dos pacientes do sexo masculino com pancreatite crônica alcoólica tiveram densidade mineral óssea comprometida. Os pacientes que tinham vitamina D prescrita foram excluídos porém nos nossos resultados a maioria dos pacientes apresentavam níveis normais da vitamina. Em relação ao tabagismo, dos pacientes fumavam. Os pacientes com maior comprometimento ósseo eram mais magros, contudo, não houve diferença entre os pacientes de acordo com o IMC. Os pacientes classificados pelo DXA como normais eram mais jovens do que os pacientes com osteopenia e osteoporose. Em síntese, a osteoporose e osteopenia são fontes subvalorizadas de morbidade em pacientes com pancreatites crônicas sendo necessárias diretrizes de gestão de saúde óssea neste grupo de pacientes.

Descritores: doenças ósseas metabólicas; pancreatite crônica; pancreatite alcoólica; hábitos alimentares; densidade óssea; vitamina D; doença crônica; composição/corporal/análise

Abstract

Oliveira MBS. *Frequency of osteometabolic disease among patients with alcoholic chronic pancreatitis and its correlation with eating habits and body composition* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

The bone tissue is extremely complex, along with cartilage constitutes the skeletal system. Both bones as cartilage are composed of metabolically active tissue with two basic functions for the body, mechanical and biochemistry. The impact of the caloric deficit and weight loss can reduce bone mass and change body composition. In chronic alcoholic pancreatitis patients alcohol intake over a long period, in addition to reference the high consumption of cigarettes and poor nutrition. The objectives were to evaluate the frequency of osteometabolic disease, eating habits, the frequency of vitamin D deficiency and how the body mass found by total body densitometry relate to bone deficiency in individuals with chronic pancreatitis of alcoholic etiology . We evaluated three groups of male patients with chronic pancreatitis alcoholic. They were according to the results of bone densitometry. 5 in osteoporosis group, 26 in the osteopenia group and 8 in the normal group. All patients underwent three-day food record, measurements of weight, height, waist and hip, body mass index (BMI) and laboratory tests. The body composition was evaluated by densitometry by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and electrical bioimpedance. 79% of male patients with alcoholic chronic pancreatitis had compromised bone mineral density. Patients were prescribed vitamin D were excluded however results in the majority of patients had normal levels of the vitamin. Half of all patients smoking. Patients with higher bone involvement were thinner, there was no difference between patients according to BMI. Patients classified as normal by DXA were younger than patients with osteopenia and osteoporosis. In summary, osteoporosis and osteopenia are undervalued sources of morbidity in patients with chronic pancreatitis and necessary health management guidelines bone in this group of patients.

Descriptors: bone diseases, metabolic; pancreatitis, chronic; pancreatitis, alcoholic; food habits; bone density; vitamin D; chronic disease; body composition/analysis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Metabolismo ósseo

O tecido ósseo é extremamente complexo que, juntamente com a cartilagem, constitui o sistema esquelético; embora pareça rígido e inerte, é, na realidade, um tecido dinâmico e suprido por nervos e vasos sanguíneos. Possui alto grau de rigidez e resistência à pressão, estando, desta forma, suas principais funções relacionadas à proteção e à sustentação. Além disso, também funciona como alavanca e apoio para os músculos, aumentando a coordenação e a força do movimento proporcionado pela contração do tecido muscular (Vieira, 2007).

Tanto os ossos quanto a cartilagem são compostos por tecido metabolicamente ativo com duas funções básicas para o organismo, uma mecânica e outra bioquímica; em função de suas características sofrem um contínuo processo de renovação e remodelação, atividade esta decorrente da ação de dois tipos celulares principais, característicos do tecido ósseo, os osteoblastos e os osteoclastos. A remodelação óssea se baseia nos processos antagônicos de formação e de reabsorção ósseas, intimamente relacionados (Vieira, 2007).

O acoplamento dos dois processos permite a renovação e a remodelação ósseas e é mantido a longo prazo por um complexo sistema de controle, que inclui hormônios e fatores locais. Várias condições, como, por exemplo, idade, doenças osteometabólicas, mobilidade diminuída, ação de

drogas podem alterar o equilíbrio entre a formação e a reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro (Vieira, 2007).

1.2 Doenças osteometabólicas e sua fisiopatogênese

A osteopenia, decorre de dois processos distintos, mediados por esteróides: aposição subperiosteal (T) e reabsorção medular (m). A primeira (T) continua a crescer ao longo da vida, enquanto que a segunda (m) é muito mais complexa e consiste de reabsorção em jovens (m ↓), aposição puberal (m ↓) e progressiva reabsorção na idade adulta (↑m) (Boleas e cols., 2002).

Os níveis séricos de cálcio e fósforo no tecido ósseo são regulados pelo controle de sua absorção e de sua excreção, principalmente sob ação de PTH, 1,25 (OH) 2D e calcitonina. (Boleas e cols., 2002).

Durante muitos anos, a osteoporose foi entendida como uma redução da massa óssea total do esqueleto a qual, no entanto, era qualitativamente normal (Brandão; Hauache, 2007).

Em 1991, a osteoporose foi redefinida como uma doença sistêmica, caracterizada por menor massa óssea associada à deterioração de sua microarquitetura, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. Esta nova definição reconhece que a fratura é a principal consequência clínica da doença e identifica a densidade mineral óssea (DMO) baixa e as alterações estruturais como seus fatores de risco mais importantes (Brandão; Hauache, 2007).

A osteoporose masculina, segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey III* (Looker e cols., 1997), acomete cerca de 3 a 6% dos homens norte-americanos; apesar disto, somente uma pequena parcela dos pacientes do sexo masculino que apresentam fraturas recebem algum tratamento específico para osteoporose (4,5% dos homens com fraturas de quadril comparativamente a 27% das mulheres na mesma condição) (Looker e cols., 1997)

A literatura sugere que cerca de 80% da variação da massa óssea seria predeterminada por fatores genéticos (Lobo, 2004). Contudo, fatores étnicos, ambientais, sociais e culturais são, também, fatores associados à possibilidade do desenvolvimento da osteoporose. Outras evidências relativas de risco são atribuídas ao tabagismo, ao alcoolismo, à cafeína em altas doses, ao estresse emocional, às doenças metabólicas, como o diabetes mellitus, o hipogonadismo e a artrite reumatoide, à baixa ingestão de cálcio, além de condições que alterem a sua absorção intestinal, como síndromes de má absorção, pancreatite crônica e cirurgias do trato digestivo (Lobo, 2004).

1.3 Nutrição nas doenças osteometabólicas

O impacto do déficit calórico e da perda de peso pode reduzir a massa óssea e mudar a composição corpórea. Doenças como anorexia e bulimia nervosa relacionam-se frequentemente a osteopenia, a osteoporose e a maior vulnerabilidade para fraturas (Boleas e cols., 2002). A perda óssea

que ocorre em pacientes de baixo peso está ligada à deterioração do colágeno formador da matriz orgânica óssea, bem como ao gradual desequilíbrio do processo de remodelação (Boleas et al., 2002).

Os pacientes idosos são mais propensos à perda óssea durante a redução de peso; em mulheres, além da redução da ingestão dietética de cálcio e/ou redução da eficiência da absorção, há deficiência estrogênica pós-menopausa que aumenta a sensibilidade do esqueleto aos efeitos reabsortivos do PTH (Morais; Burgos, 2007).

O risco de osteopenia, de osteoporose e de fraturas osteoporóticas é significativamente elevado em pacientes com alto percentual de gordura corpórea, independente do peso corpóreo, da atividade física e da idade. Dados epidemiológicos sugerem que dietas ricas em gorduras, especialmente saturadas, podem contribuir para a redução da densidade mineral óssea e para a elevação do risco de fraturas, tanto na população jovem, quanto na idosa (Morais; Burgos, 2007).

A saúde óssea depende diretamente da ingestão regular de cálcio (Ca) na infância e na adolescência, pois elevaria o pico de massa óssea e reduziria o risco de osteoporose décadas mais tarde. Necessidades dietéticas variam nos estágios da vida, sendo maiores durante o rápido crescimento de crianças/adolescentes, gestação/lactação e envelhecimento. Vários eventos concomitantes concorrem para utilização do Ca pelo organismo, como, por exemplo, a capacidade de absorção intestinal, o metabolismo ósseo, a excreção renal e a ingestão de vitamina D, elemento

necessário para a obtenção dos benefícios nutricionais do Ca (Morais; Burgos, 2007).

Quando há ingestão reduzida de cálcio, o mineral já utilizado no osso é remanejado para outras funções fisiológicas vitais, como, por exemplo, a manutenção da calcemia (Morais; Burgos, 2007).

É fundamental encorajar os pacientes com osteoporose a adotarem uma dieta rica em cálcio, mineral que pode ser encontrado em várias fontes alimentares, especialmente no leite e seus derivados - iogurte, queijos amarelos, requeijão cremoso, queijo branco, couve e brócolis cozidos. Quando não for possível a ingestão desses alimentos, suplementar as necessidades diárias de cálcio (de 800-1000 mg/dia para adolescentes, adultos e mulheres que menstruam normalmente ou sob reposição hormonal; e 1200-1500 mg/dia para mulheres na menopausa e idosos), com preparados comerciais (Chahade; Azevedo, 2011).

As folhas verdes embora contenham cálcio não são boas fontes deste nutriente, pois a presença de fitato torna o cálcio insolúvel, impedindo sua absorção. Da mesma forma, não deve ser recomendado como fonte o cálcio presente na casca do ovo, pois a sua absorção é bastante reduzida (Chahade; Azevedo, 2011).

Outro fator importante para prevenção da Osteoporose é uma adequada exposição solar para a produção de vitamina D na pele, fundamental para a absorção do cálcio pelo seu organismo. Em países de latitudes extremas costuma-se enriquecer alimentos que contêm vitamina D

(gema de ovo, fígado, manteiga e alguns tipos de peixe) para se atingir as necessidades diárias, especialmente nos meses de inverno. Porém, no Brasil, os alimentos ricos dessa substância não fazem parte do hábito alimentar da população (Chahade; Azevedo, 2011).

A reposição da vitamina D está indicada, sobretudo para as populações de risco de sua deficiência especialmente como crianças prematuras, indivíduos restritos a ambientes fechados e com pouca exposição ao sol (acamados, com mobilização limitada, neurológicos ou psiquiátricos, idosos (acima de 70 anos) e indivíduos com insuficiência renal crônica ou hepática grave (Chahade; Azevedo, 2011).

1.4 Densitometria

A densitometria óssea por raios-X de dupla energia (DXA), é considerada atualmente a técnica padrão-ouro para a medida da massa óssea, em função da sua precisão, de sua duração, de sua segurança e de seu custo.

As regiões padronizadas para o exame são a coluna lombar, o fêmur proximal e o rádio distal.

Os resultados são expressos em valores absolutos ou gramas por cm² de densidade mineral óssea (DMO) e em valores relativos ou desvios-padrão (DP) e porcentagem. Tais valores relativos são expressos pelos índices T e Z, cujos significados são:

índice T = perda de massa óssea em relação a média da DMO de adultos jovens no pico de massa óssea do mesmo sexo, raça e peso corporal e

índice Z = perda de massa óssea em relação a média da DMO de controles normais da mesma idade, sexo, raça e peso corporal.

A atual classificação densitométrica de perda de massa óssea, aceita pela Organização Mundial de Saúde e preconizada por Kanis, em 1994, baseia-se no índice T e compreende:

- 1- Normal = DMO até 1 desvio-padrão (DP) abaixo do pico de massa óssea;
- 2- Osteopenia = DMO entre 1 e 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea;
- 3- Osteoporose = DMO acima de 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea e
- 4- Osteoporose estabelecida = idem acima na presença de 1 ou mais fraturas por fragilidade óssea. (Kanis, 1994; Meirelles, 1999)

Nos países em desenvolvimento, os dados sobre os índices de fraturas ósseas são escassos e o impacto socio-econômico da osteoporose ainda não está bem definido (Rocha; Ribeiro, 2004).

1.5 Pancreatite crônica

A pancreatite crônica (PC) pode ser considerada uma doença de origem obscura, já que há dificuldades para definir a sua patogênese (Ihse e cols., 2003), é uma doença inflamatória que causa de forma progressiva dano estrutural e funcional ao pâncreas. A dor crônica, a perda de peso, a

esteatorreia, com as consequentes deficiências nutricionais ocasionadas pela má digestão dos nutrientes, e, com frequência, a hiperglicemia são as manifestações mais comuns (Guarita e cols., 2009; Mott e cols., 2009; Sobral, 2010).

Na pancreatite crônica alcoólica (PCOH) o paciente relata ingestão alcóolica por longo período, além da referência do alto consumo de cigarros e de uma alimentação deficiente (Witt e cols., 2007; Guarita e cols., 2009; Mott e cols., 2009; Sobral, 2010).

O consumo abusivo do álcool é definido por seu uso regular e excessivo e está associado a problemas psicológicos, emocionais e sociais. (Al-Sanouri e cols., 2005), levando os pacientes a importantes alterações nutricionais e metabólicas (Leggio e cols., 2009; Sobral, 2010).

A PC ocorre no Brasil, em especial na região sudeste, pelo consumo excessivo de álcool, pelo elevado teor alcoólico existente na bebida mais consumida, a aguardente de cana, e por seu baixo custo. Sabe-se hoje que qualquer tipo de bebida alcoólica, fermentada ou destilada, pode levar à lesão pancreática crônica, desde que a quantidade ingerida de etanol em determinado espaço de tempo supere a dose considerada crítica para que isto aconteça, ou seja 100 ml/dia e 80 ml/dia de etanol, respectivamente para homens e mulheres, por um período maior ou igual a cinco anos (Guarita e cols., 2009; Mott e cols., 2009; Sobral, 2010).

1.5.1 Nutrição e pancreatite crônica

A relação entre a ingestão de álcool e o estado nutricional é complexa, pois, quando consumido em excesso, o álcool pode alterar a ingestão dos alimentos, a sua absorção e, mesmo, a utilização dos nutrientes pelo organismo (Otero; Cortés, 2008). Desta forma, reconhecidamente a desnutrição energético-protéica é um problema na maioria dos pacientes portadores de PC (Schnelldorfer; Adams, 2005; Sobral-Oliveira, 2010).

Uma bebida alcoólica contém água, etanol e quantidades variáveis de açúcar, sendo as proporções de proteínas, vitaminas e minerais irrelevantes (Otero; Cortés, 2008; Sobral-Oliveira, 2010). Com isso, todo o aporte calórico fornecido provém, na realidade, do açúcar e do próprio álcool; no entanto, sabe-se que as calorias derivadas do álcool, designadas como calorias vazias, possuem menor valor biológico que aquelas provenientes dos carboidratos, não têm nenhum tipo de nutriente e fornecem apenas calorias (Millen e cols., 2005; Sobral-Oliveira, 2010).

Trinta a 50% dos pacientes com pancreatite crônica tem o gasto energético basal aumentado, mas, já nos estágios iniciais da doença, a digestão da gordura é afetada, o que resultará a médio e a longo prazo na esteatorréia e na deficiência de vitaminas lipossolúveis. De acordo com a Sociedade Européia de Nutrição e Metabolismo, a desnutrição protéica ocorre com frequência na fase terminal da pancreatite crônica, tanto pelo consumo contínuo do álcool e pela dor que induz a anorexia, quanto pela esteatorréia e pela deficiência das vitaminas lipossolúveis, sendo

deficiências de cálcio, magnésio, zinco, tiamina e ácido fólico também relatadas (Meier e cols., 2006).

Além disso, os pacientes com doença pancreática crônica têm menores concentrações de selênio, vitaminas A e E, betacaroteno, xantina, beta-criptoxantina e licopeno, quando comparados a pacientes com pancreatite aguda (Gachago; Draganov, 2008).

Assim, o estado nutricional de um etilista crônico refletirá tanto o total de calorias vindas dos alimentos, quanto, e isto não pode ser esquecido, tudo o que é ingerido diariamente sob a forma de álcool (Otero; Cortés, 2008).

1.5.2 Pancreatite crônica e doenças osteometabólica

A absorção incorreta de nutrientes, especialmente das gorduras, influencia diretamente a absorção das vitaminas A, D, E e K (lipossolúveis), sendo a vitamina D importante para a saúde dos ossos. Estas perdas de nutrientes, juntamente com a má alimentação, o alcoolismo e o tabagismo, permitem que o paciente portador de pancreatite crônica apresente um risco aumentado de perda de densidade mineral óssea (DMO), e, consequentemente, osteopatia (osteoporose e osteopenia) (Duggan e cols., 2012).

Em pacientes portadores de doenças gastrointestinais, a osteoporose é também muito prevalente, sendo as razões para isto as mais diversas. Tanto a World Gastroenterological Organization (WGO), quanto a American

Gastroenterological Association (AGA) publicaram dois guias de conduta (Thomson e cols., 2004) com recomendações específicas para rastreamento e tratamento de doenças osteometabólicas nestes grupos.

No entanto, a pancreatite crônica, doença associada a distúrbios significativos na absorção de proteínas e de lípidos, em virtude da exaustão funcional do parênquima pancreático que resulta em menor produção de proteases e lipase não foi citada nestes guias (Sobral-Oliveira, 2010; Guarita e cols., 2011)

Em trabalho realizado por Dujsikova e cols., em 2010, foi observado que de 43,7% dos pacientes com pancreatite crônica estudados apresentavam desmineralização óssea e que a deficiência de vitamina D existia nos pacientes que faziam uso prolongado de álcool. Esta informação sobre a deficiência de vitamina D também foi obtida em pesquisa realizada entre nós (Sobral-Oliveira, 2011).

As doenças osteometabólicas são multifatoriais e deve ser ressaltado que a população de pancreatopatas crônicos encontra-se exposta a outros fatores de risco conhecidos para deficiência de massa óssea, como desnutrição, baixos índices de massa corpórea e consumo de grandes quantidades de álcool e cigarros (Guarita e cols., 2009; Sobral-Oliveira, 2010).

Na pesquisa de Sobral-Oliveira et al. (2010), realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pacientes

etilistas com PCOH apresentaram perda de massa magra, evidenciando desnutrição protéica.

Em relação à massa corpórea, a DXA tem sido proposta como um método válido para a estimativa da massa muscular em diversas populações (Augustemak De Lima e cols., 2008).

A real incidência da doença osteometabólica entre os portadores de pancreatite crônica alcoólica em nosso meio não é conhecida, assim como os principais fatores alimentares que implicam em risco aumentado de deficiência de massa óssea entre os portadores de pancreatite crônica alcoólica não o são.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Os objetivos da presente investigação são:

- 1) avaliar a frequência da doença osteometabólica entre indivíduos do sexo masculino, portadores de pancreatite crônica de etiologia alcoólica;
- 2) avaliar os hábitos alimentares e a frequência de deficiência de vitamina D em indivíduos com doença osteometabólica, portadores de pancreatite crônica alcoólica;
- 3) avaliar como os achados de massa corpórea por densitometria de corpo total se relacionam à deficiência de massa óssea, em indivíduos portadores de pancreatite crônica de etiologia alcoólica.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e características da população estudada

Trata-se de um estudo transversal de pacientes selecionados a partir da população atendida nos Ambulatórios de Pâncreas do Departamento Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

3.2 Critérios de inclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- (1) sexo masculino;
- (2) idade: 18 a 65 anos;
- (3) pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica (ausência de etilismo ativo, ser um paciente ambulatorial, comprovado pelos exames laboratoriais e por exames de imagem).

3.3 Critérios de exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- (1) sexo feminino;
- (2) idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos;
- (3) portadores de pancreatites crônicas de outras etiologias;

- (4) portadores de cirrose hepática e doenças renais crônicas de qualquer etiologia;
- (5) cirurgias do trato digestivo que comprometam a absorção de nutrientes;
- (6) portadores de doenças inflamatórias intestinais;
- (7) usuários de medicamentos que possam interferir com o metabolismo ósseo (corticoides sistêmicos, anticonvulsivantes, heparina, cetoconazol, tiazídicos);
- (8) portadores de hipogonadismo;
- (9) não concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi iniciado após ser submetido à avaliação e aprovação pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e pela CAPPESq: protocolo nº 0787/11.

Todo paciente que preencheu os critérios de inclusão recebeu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo o mesmo lido, compreendido e assinado antes da coleta de dados. Foi permitido ao paciente retirar seu consentimento a qualquer momento.

3.5 Metodologia

Todos os pacientes foram submetidos ao registro alimentar de três dias, mensuração de peso, altura, cintura e quadril, Índice de Massa Corpórea (IMC) e exames laboratoriais, a saber: ALT, AST, fosfatase alcalina total, amilase, hemograma, contagem de plaquetas, dosagem de cálcio iônico, cálcio total, fósforo, glicemia de jejum, proteínas totais e frações, creatinina, ureia, paratormônio, 25-hidroxi-vitamina D, TSH, T4 livre e cálcio urinário de 24 horas

Todos os pacientes nos quais era necessária a confirmação da presença de pancreatite crônica, calcificações e estenoses ductais ou a identificação de possíveis complicações da mesma, como a formação de pseudocistos, foram submetidos a exames de imagem. O exame inicial foi a ultrassonografia e, somente quando esta se mostrou duvidosa ou quando não foi possível a adequada avaliação da morfologia pancreática, os pacientes foram submetidos a outras modalidades de exames radiológicos e/ou endoscópicos, a critério médico.

O método utilizado para avaliação do consumo alimentar foi o Registro Alimentar de três dias. É importante que, após o fornecimento de instruções pelo nutricionista, o paciente assuma responsabilidade pelo Registro Alimentar, havendo maior precisão se o alimento consumido for registrado no mesmo dia.

O peso corporal foi aferido em quilos (kg), com roupas leves e sem sapatos, para obtenção fidedigna do peso corpóreo. A altura foi aferida em

metros (m) a partir do estadiômetro (equipamento para aferir altura do paciente).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é reconhecido para avaliar o estado nutricional, sendo calculado pela divisão do peso (em kg) pela altura ao quadrado (em m), tendo sido criado por Lambert Adolphe Jacques Quételet no final do século 19 (Waitzberg, 2000). Porém o IMC não é uma medida precisa do teor de gordura do corpo. Ele não leva em conta fatores críticos que contribuem para a saúde, como por exemplo onde está localizada a gordura no seu corpo, a proporção de músculo, além das diferenças sexuais e na composição corporal, como descrevem os pesquisadores em um editorial publicado na Science. “A maioria dos estudos se baseia no IMC e nós sabemos que não é uma medida muito precisa”, Rexford Ahima, 2013.

Para avaliar a distribuição de gordura corpórea, estudos epidemiológicos utilizam, desde a década de 70, a relação cintura-quadril (RCQ), obtida pela divisão dos perímetros da cintura (cm) e do quadril (cm) e também mensurada neste estudo. Dentre os pontos de corte estabelecidos para discriminar valores adequados dos inadequados de RCQ, o mais utilizado tem sido 0,8 para o sexo feminino e 1,0 para o masculino. (Machado; Sichieri, 2002).

A composição corpórea foi avaliada pela densitometria óssea por raios X de dupla energia (DXA) para a medida da densidade mineral óssea de corpo total. E também por bioimpedância elétrica (BioSpace-InBody 720) sendo registradas a massa muscular, a massa gordurosa e a água extra e

intra-celular. A bioimpedância foi realizada na primeira consulta do paciente, após a assinatura do TCLE e desde que não existisse contra indicação para o mesmo. E o DXA realizado no laboratório de reumatologia pela equipe da Dra. Rosa M. R. Pereira.

DXA: neste exame, a massa óssea relatada como: um valor absoluto em g/cm², T-score (comparação com a média da massa óssea de um indivíduo jovem adulto saudável) e Z-score (comparação pareada para idade e sexo de um padrão de referência) (Lopes, 2011).

3.6 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ EP (erro padrão). Para comparação dos valores de distribuição normal empregou-se Análise de Variância (ANOVA), sendo que os não paramétricos foram examinados pelo método de Kruskal-Wallis (Campos, 1984). Foi utilizado erro padrão, ao invés de desvio padrão, devido ao número diferente de pacientes em cada grupo.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e características clínicas

Segundo a densitometria óssea, os pacientes foram classificados de acordo com a prevalência desta amostra como normais (21%), com osteopenia (66%) e com osteoporose (13%).

A Tabela 1 mostra os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica classificados densitometricamente como Grupo Normal, Grupo com Osteopenia e Grupo com Osteoporose.

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea

	Normal (N=8)	Osteopenia (N=26)	Osteoporose (N=5)	Valor de p
Idade (anos)	48,75 ± 2,24	54,65 ± 1,19	56,8 ± 3,26	0,044
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 1,07	23,03 ± 0,65	21,01 ± 0,5	0,056
C/Q (cm/cm)	0,93 ± 0,03	0,94 ± 0,01	0,92 ± 0,02	0,88
Consumo diário de OH (mL)	1212,5 ± 314,21	951,92 ± 118,34	1100 ± 100	0,597
Duração do consumo de OH (anos)	20,88 ± 4,25	23,92 ± 1,53	27,4 ± 4,25	0,444
Tempo de abstinência de OH (anos)	7,69 ± 1,33	11,48 ± 1,39	8,85 ± 3,69	0,335
Diabetes	50%	50%	40%	-
Dor abdominal	25%	34,62%	20%	-

4.2 Achados nutricionais e de composição corpórea

A Tabelas 2 constam os valores energéticos e de macronutrientes obtidos no inquérito alimentar de três dias dos pacientes com pancreatite crônica alcóolica classificados densitometricamente como Grupo Normal, Grupo com Osteopenia e Grupo com Osteoporose.

Tabela 2- Valores energéticos e macronutrientes ingeridos de acordo com inquérito alimentar de três dias, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcóolica, divididos segundo a densitometria óssea

	Normal (N=8)	Osteopenia (N=26)	Osteoporose (N=5)	Valor de p
Kilo Calorias (Kcal)	1690,68 ± 126,67	1758,01 ± 100,08	1784,26 ± 150,67	0,922
Carboidratos (g)	244,2 ± 22,75	245,22 ± 14,52	238,21 ± 25,63	0,98
Proteínas (g)	71,87 ± 7,44	78,05 ± 4,53	74,4 ± 5,46	0,766
Lipídios (g)	47,38 ± 6,09	53,09 ± 3,69	59,31 ± 7,15	0,515

Quando comparados os grupos entre si, os resultados (consumo x recomendado) estatisticamente significativo obtidos foram os seguintes:

Kcal: grupo Normal e Osteopenia valor de $p=0,012$

grupo Normal e Osteoporose valor de $p= 0,022$

A Tabelas 3 constam os valores da composição corpórea por bioimpedância elétrica dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica classificados densitometricamente como Grupo Normal, Grupo com Osteopenia e Grupo com Osteoporose.

Tabela 3 - Composição corpórea média, obtida por bioimpedância elétrica, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea

	Normal (N=8)	Osteopenia (N=26)	Osteoporose (N=5)	Valor de p
Peso (kg)	77,97 ± 4,11	68,22 ± 1,9	63,86 ± 1,56	0,038
Altura (m)	1,75 ± 0,02	1,72 ± 0,01	1,74 ± 0,02	0,531
Massa magra (kg)	30,19 ± 1,47	29,03 ± 1,03	29,82 ± 1,49	0,806
Massa gorda (%)	18,11 ± 2,84	23,8 ± 1,65	20,42 ± 3,8	0,211
Água intracelular (L)	24,69 ± 1,13	25,43 ± 1,24	24,42 ± 1,14	0,988
Água extracelular (L)	15,51 ± 0,78	17,32 ± 2,12	15,14 ± 0,72	0,937

Quando comparados os grupos entre si, o resultado estatisticamente significativo foi:

Peso: grupo Normal e Osteoporose valor de p= 0,016

Na Tabela 4 constam os valores da composição corpórea por DXA dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica classificados densitometricamente como Grupo Normal, Grupo com Osteopenia e Grupo com Osteoporose.

Tabela 4 - Valores de massa magra e de massa gorda na densitometria óssea, em grupos de pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, divididos segundo a densitometria óssea

	Normal (N=8)	Osteopenia (N=26)	Osteoporose (N=5)	Valor de p
Massa magra(%)	74,33 ± 1,76	76,42 ± 1,2	78,15 ± 2,1	0,477
Massa gorda(%)	21,76 ± 1,87	19,14 ± 1,22	18,3 ± 2,24	0,478

Os gráficos abaixo representam os exames laboratoriais e micronutrientes que apresentaram resultados estatisticamente significativos

Gráfico 1 - Gráfico em barras demonstrando percentagem de pacientes em cada grupo com níveis do eritrócito normais e alterados, onde $p=0,04$

Grafico 2 - Boxplot dos níveis de fosfatase total em cada grupo estudado

Boxplot apresenta os valores de mediana 60,75 e 78 onde o valor de $p = 0,022$ significativo estatisticamente

Quando comparado os grupos Normal e osteopenia $p = 0,023$

Grafico 3 - Boxplot demonstra consumo de vitamina A no recordatório de 3 dias

Apesar do p não ser significativo $p=0,762$, o consumo é menor que o recomendado nos grupos de osteopenia e osteoporose

Gráfico 4 - Gráfico de barras da percentagem total de pacientes e o resultado da vitamina D nos grupos estudados

O gráfico demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,627$, o consumo é menor que o recomendado nos tres grupos

Grafico 5 - Boxplot do consumo de vitamina B5 no recordatório de três dias nos grupos estudados

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,942$, o consumo é menor que o recomendado nos três grupos

Grafico 6 - Boxplot mostra o consumo de vitamina B6 nos grupos estudados

Já neste bloxpot so o grupo osteoporose o consumo foi menor que o recomendado

Gráfico 7 - Boxplot demonstra o consumo de ácido fólico no recordatório de três dias

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,089$, o consumo é menor que o recomendado nos três grupos

Gráfico 8 - Boxplot apresenta consumo de ferro nos grupos estudados

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,635$, o consumo é menor que o recomendado no grupo da osteopenia

Gráfico 9 - Boxplot do consumo de iodo

Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,857$, o consumo é menor que o recomendado nos três grupos

Gráfico 10 - Boxplot apresenta o consumo de cobre no recordatório de três dias

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,394$, o consumo é menor que o recomendado nos tres grupos

Gráfico 11 - Boxplot do consumo de manganês

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,482$, o consumo é menor que o recomendado no grupo da osteopenia

Gráfico 12 - Boxplot apresenta o consumo de potássio pelos grupos estudados

O Boxplot demonstra o que apesar do p não ser significativo $p=0,294$, o consumo é menor que o recomendado nos três grupos

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, 79% dos pacientes do sexo masculino com pancreatite crônica alcoólica tiveram densidade mineral óssea comprometida. Prabhakaran et al. encontrou 70% dos pacientes estudados com esta mesma característica.

O registro alimentar de tres dias apresenta limitações por requerer alfabetização, tempo e cooperação do paciente ou de um de seus familiares, que se disponha a anotar todos os alimentos consumidos. No entanto, dentro de tais limitações, também tem vantagens sobre os outros métodos, por traduzir a ingestão habitual do paciente. Ou seja, há maior precisão na referência das porções ingeridas, não depende da memória e, por avaliar a ingestão de alimentos durante um determinado período (neste caso, três dias), não gera preocupação em relação a um dia atípico de dieta (Chuproski; Maciel, 2003; Sobral-Oliveira, 2010). Um estudo australiano publicado em janeiro de 2015 comparou registro alimentar com relatorio de frequencia e validou que ambos são úteis em estudos epidemiológicos para investigar a relação entre dieta e doenças (Collins et al., 2015).

Duggan et al., 2015 concluiu que o metabolismo osseo é anormal na pancreatite crônica e está associado a baixos níveis de vitamina D, tabagismo e inflamação sistêmica. No presente estudo os pacientes que tinham vitamina D prescrita foram excluídos porém nos resultados a maioria

dos pacientes apresentavam níveis normais da vitamina. Em relação ao tabagismo, metade do total de pacientes fumavam.

A maioria dos estudos sobre osteoporose está focada em mulheres pré ou pós-menopausa, e nos homens tem sido subestimado (Kang, 2104). Por isso a escolha em estudar apenas homens.

Um estudo chinês investigou a diferença do impacto da gordura sobre a DMO (densidade mineral óssea) nas doenças osteometabólicas e examinou a relação da DMO com o IMC (Kang, 2014). No presente estudo, apesar dos pacientes com maior comprometimento ósseo serem mais magros não houve diferença entre os pacientes de acordo com o IMC. Mas se observarmos o valor de p em relação ao peso dos pacientes foi significativo. Além disso, os pacientes classificados pelo DXA como normais eram mais jovens do que os pacientes com osteopenia e osteoporose.

Segundo o DXA a porcentagem de massa magra foi menor no grupo normal e a de massa gorda maior neste grupo comparado aos demais grupos. Mikosch P. avaliou diferentes mecanismos e efeitos da ingestão de álcool na massa óssea, metabolismo ósseo e força ossea, inclusive alcoolismo relacionado a "fatores de estilo de vida", como desnutrição, falta de exercício, e alterações hormonais como adicional causadores, o que também contribui para o desenvolvimento de osteoporose devido ao abuso de álcool. No presente estudo a ingestão de calorias e de lipídeos foi maior no grupo de osteoporose apesar deste grupo apresentar IMC menor que os demais.

Deficiência de vitaminas lipossolúveis e diminuição de densidade mineral óssea estão presentes em pacientes com pancreatite crônica (Sikkens et al., 2013). Nesta pesquisa não houve diferença significativa entre os grupos em relação a vitamina D e a maioria apresentava o exame dentro da normalidade. Na pré seleção dos pacientes foram excluídos pacientes que já faziam uso da vitamina.

As interações que ocorrem ao nível intestinal das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, são pouco documentadas. Foi determinado cada perfil de absorção ao longo do eixo duodenal-colônica no rato para esclarecer seus respectivos locais de absorção. Em seguida, investigou as interações entre elas durante a sua absorção pelas células Caco-2. Os dados do trabalho realizado na França mostram que a vitamina A era principalmente absorvida no intestino proximal do rato, enquanto que a vitamina D foi absorvida no intestino médio, e vitamina E e K no intestino distal. Interações competitivas significativas para captação foram então elucidadas entre vitamina D, E e K, apoiando a hipótese de vias de absorção comuns. A vitamina A também diminuiu significativamente a absorção dos outros mas, pelo contrário, a sua absorção não foi prejudicada por vitaminas D e K e ainda promovida pela vitamina E. Estes resultados devem ser tidos em conta, em especial para a formulação de suplemento, para otimizar a absorção destas vitaminas (Gonçalves et al., 2014).

A osteoporose tem sido descrita na pancreatite crônica, no mais antigo estudo publicado em 1997. Desde então, uma série de estudos tem demonstrado uma prevalência variada de osteoporose de 5% a 39%. A partir

destes estudos é razoável supor que os pacientes com pancreatite crônica podem estar em risco para a osteoporose e osteopenia (Duggan et al., 2014).

Com base na meta-análise recente, um a cada quatro pacientes com pancreatite crônica tem osteoporose, e quase dois terços dos pacientes têm ou osteoporose ou osteopenia. A osteoporose e osteopenia são fontes subvalorizadas de morbidade em pacientes com pancreatites crônicas. Diretrizes de gestão da saúde óssea são urgentemente necessárias em pacientes com pancreatite crônica (Duggan et al., 2014). Os casos de osteoporose no presente trabalho tinham menor peso e maior tempo de consumo de OH. Fatores de risco que podem sugerir uma progressão da doença.

A densitometria óssea por raios-x de dupla energia continua a ser o diagnóstico procedimento de escolha. Os marcadores bioquímicos da reabsorção óssea têm um papel na identificação dos pacientes com perda óssea e em curso monitorizar a sua resposta à terapia. Identificação de pacientes com risco e a iniciação de medidas para prevenir a perda óssea do ideal da estratégia terapêutica (Southerland et al., 2001).

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

- 1) A frequência da doença osteometabólica entre indivíduos do sexo masculino, portadores de pancreatite crônica de etiologia alcoólica é alta.
- 2) A frequência de deficiência de vitamina D em indivíduos com doença osteometabólica, portadores de pancreatite crônica alcoólica não foi significativa.
- 3) A porcentagem de massa magra foi menor no grupo normal e a de massa gorda maior neste grupo comparado aos demais grupos. Apesar disso os casos de osteoporose tinham menor peso e maior tempo de consumo de OH. Fatores de risco que podem sugerir uma progressão da doença.

7 ANEXOS

Anexo A – Publicação. Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, Carrilho FJ, Oliveira CP. High frequency of osteopenia and osteoporosis in alcoholic chronic pancreatitis patients: preliminary results. *J Nutr Disorders Ther*. 2014;4(1):1-5.

Nutritional Disorders & Therapy

Sobral MB et al., *J Nutr Disorders Ther* 2014, 4:1
http://dx.doi.org/10.4172/2161-0509.1000139

Short Communication

Open Access

High Frequency of Osteopenia and Osteoporosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis Patients: Preliminary Results

Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, Carrilho FJ and Oliveira CP*

University of São Paulo School of Medicine, Brazil

*Corresponding author: Oliveira CP, University of São Paulo School of Medicine, Gastroenterology, Brazil, Tel: + 55 11 30617301, E-mail: cpm@usp.br

Rec Date: Feb 14, 2014, Acc Date: Mar 26, 2014, Pub Date: April 28, 2014

Copyright: © 2014 Sobral MB, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background: Bone mineral loss is a public health problem in the aged. However information about non elderly males with chronic alcoholic pancreatitis is scarce. Aiming to examine the correlates of Bone Mineral Density (BMD) in this population, a prospective study was conducted.

Methods: Clinically stable, abstinent patients (N=25) were stratified according to BMD is osteopenia, osteoporosis and Normal groups. Methods included clinical history, dietary recall, biochemical and hormonal profile, and body composition estimated by whole body and segmental bioimpedance analysis, along with bone mineral density (DXA).

Results: Patients had a history of alcohol abuse of around 2-3 decades. Despite remaining alcohol-free for a mean of 6-12 years depending on the group, more than one third were already diabetic. Nutritional status was acceptable and biochemical tests essentially normal. Main differences in osteoporosis concerned higher age ($p=0.038$), lower lipid intake ($p=0.031$). In the other side, body weight, lean body mass and fat mass numerically diminished, however without statistical difference.

Conclusions: Abnormal bone mineral density affected more than 80% of this male population, despite stable disease, alcohol abstinence and lack of protein-calorie malnutrition. Older age was relevant, and reduced body mass might play a role as well. Findings are consistent with a substantial risk for osteopenia/ osteoporosis, much higher than previously reported. Additional studies are required to establish dietary, pharmacological and lifestyle guidelines for this population.

Keywords: Alcoholic pancreatitis; Chronic pancreatitis; Protein calorie malnutrition; Osteoporosis; Osteopenia; Body composition; Bone mineral density; Bioimpedance analysis

Introduction

Bones are composed of active metabolic tissue with several functions for the body, including support, mechanical protection of vital organs, Production of blood cells and storage of mineral. Therefore, undergoes a continuous process of renovation and remodeling. Many conditions, such as age, bone metabolic diseases, reduced mobility, drug action, among others, may change the balance between formation and resorption, leading to the predominance of one over the other [1].

Male osteoporosis, according to the National Health and Nutrition Examination Survey III, affects about 3-6% of American men, despite this, only a small proportion of male patients with fractures receive any specific treatment for osteoporosis [2].

Patients with gastrointestinal diseases, osteoporosis is also prevalent, and the reasons for this are diverse. The American Gastroenterological Association has published two guides of conduct with specific recommendations for screening and treatment of bone metabolic diseases in these groups. However, chronic pancreatitis was not mentioned in these guides [3,4].

Bone metabolic diseases are multifactorial and should be emphasized that the population of chronic pancreatitis exposed to other risk factors for bone loss, such as malnutrition, low levels of muscle mass and consuming large quantities of alcohol and cigarettes. In our environment the main cause for chronic pancreatitis is alcohol, and patients are mostly male. In another study has been shown that these patients are malnourished [5].

The aim of this study is to evaluate the prevalence of osteoporosis and nutritional characteristics of this group.

Methods

Patients

This is a cross-sectional study of patients selected from the population attended in the Pancreas Outpatient Gastroenterology Department, School Medicine of University of São Paulo. The inclusion criteria were: male (25-65 years) patients with chronic alcoholic pancreatitis and absence of active alcoholism. All patients included in this study had been without use of alcohol more than sixty months. The exclusion criteria was: female, under 25 or over 65 years old, patients with chronic pancreatitis of other etiologies, patients with cirrhosis and chronic kidney disease of any etiology, gastrectomy, patients with celiac disease, inflammatory bowel disease, medications that may interfere in bone metabolism (systemic glucocorticoids,

Citation: Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, et al. (2014) High Frequency of Osteopenia and Osteoporosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis Patients: Preliminary Results. J Nutr Disorders Ther 4: 139. doi:10.4172/2161-0509.1000139

Page 2 of 5

anticonvulsants, heparin, ketoconazole, diuretics), hypogonadism and refusal to participate in the protocol. All patients gave written informed consent, and this protocol was approved by the institutional Ethical Committee of School Medicine of University of São Paulo.

Laboratory assays

Complete blood count, platelet, liver and pancreatic enzymes, calcium, ionic calcium, phosphorus, glucose, protein, creatinine, urea, alkaline phosphatase, intact parathormone, 25-hydroxy vitamin D, thyroid-stimulating hormone, free T4 and, 24 hour urinary calcium.

Dual-energy X-Ray absorptiometry

All patients underwent bone density by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) for measurement of bone mineral density using a Hologic QDR 4500A densitometry equipment (Hologic Inc. Bedford, MA, USA, Discovery model). Bone mineral density was determined at the following sites: lumbar spine, femoral neck, total hip, and whole body. In this exam, bone mass is reported as an absolute value in g/cm², T-score (compared to the average bone mass of a young healthy individual adult) and Z-score (paired comparison to age and sex of a standard reference). Osteoporosis: T-score <2.5 SD, Osteopenia: T-score between -1.0 to -2.5 SD, Normal: T-score ≥ -1.0 SD.

All of the measurements were carried out by the same trained technician. The precision errors for bone mineral density measurements were determined based on the standard protocols from The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [6]. The least significant change is considered to be 0.033 g/cm², 0.047 g/cm², 0.039 g/cm², and 0.010 g/cm² for the lumbar spine, the femoral neck, the total hip, and the whole body, respectively [7].

Dietary intake

Dietary recall (3 days) was conducted by dietitian. The patient was asked to collect information from two days a week and one in the weekend. Foods and drinks, including snacks and visits to bars and restaurants, were classified on the basis of ingredients, home and commercial portion sizes as well as cooking methods, and industrialized items according to composition. Results were processed by Avanutri software (Rio de Janeiro, Brazil, 2004).

Anthropometrics parameters and body composition

Anthropometrics variables [weight, height, Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC)] and body composition parameters [whole-body [Intracellular water (ICW), extracellular water (ECW), Body Fat Mass (BFM), Percent body fat (PBF)] and segmental [Lean balance trunk (LBT), lean balance right leg (LBRL), lean balance left leg (LBLL)] were measure by bio impedance analysis (Biospace - model InBody 720 Gangnamgu, Seoul, Korea).

Also lean mass and fat mass was determined by DXA using a Hologic QDR 4500A densitometry equipment (Hologic Inc. Bedford, MA, USA, Discovery model).

Statistical analysis

The results were presented as mean ± SE (standard error). To compare the values of normal distribution we used analysis of variance (ANOVA), and nonparametric were examined by Kruskal-Wallis

method (Fields, 1984). Standard error was used instead of the standard deviation due to the number of patients in each group.

Results

Demographic and clinical characteristics

Twenty-five patients were included in this study according inclusion criteria and all patients had alcoholic chronic pancreatitis. According to the bone mineral density by DXA, patients were classified as osteopenia (68%), osteoporosis (16%) and normal (16%).

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification (normal, osteopenia and osteoporosis). The age of the patients with osteopenia and osteoporosis were similar, however, the age of the patients that do not have any disorder of bone mineral density was lower compared to the other groups (p=0.038). There are no statistical differences between these three groups considering BMI, daily alcohol consumption (mL), time of abstinence, the presence of diabetes, surgery or abdominal pain.

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Age (years)	46 ± 2.71	55.18 ± 1.44	55.5 ± 3.86	0.038
BMI (kg/m ²)	24.75 ± 1.87	22.84 ± 0.69	20.66 ± 0.47	0.147
Waist-hip ratio (cm/cm)	0.89 ± 0.05	0.94 ± 0.02	0.92 ± 0.02	0.428
Daily alcohol consumption (mL)	1175 ± 630.31	885.29 ± 123.87	1125 ± 125	0.503
Alcohol consumption (years)	20.5 ± 5.72	24.41 ± 1.82	28 ± 5.43	0.483
Abstinence from alcohol (years)	8 ± 1.08	11.68 ± 1.48	5.56 ± 2.17	0.118
Diabetes	25%	41.18%	50%	1
Abdominal pain	25%	35.29%	25%	1
Surgery	25%	41.18%	75%	0.494
Data are expressed in mean ± SD or percentage				

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification

In Tables 2 and 3 are listed calories, macro and micronutrients obtained in the three day dietary recall values. The amount of lipids ingested in group with osteoporosis was lower than compared to the others groups (normal and osteopenia) (p=0.031). Of all the micronutrients vitamin B1 was the only one that had a statistically significant in Osteoporosis group (p=0.001).

In Table 4, the average body composition by bioelectrical impedance obtained in the three groups can be observed, with no differences among them.

Citation: Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, et al. (2014) High Frequency of Osteopenia and Osteoporosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis Patients: Preliminary Results. J Nutr Disorders Ther 4: 139. doi:10.4172/2161-0509.1000139

Page 3 of 5

Table 5 presents the data found in lean mass and fat mass obtain by DXA. Patients with osteoporosis had lower level of lean mass and fat mass compared to the other groups, but no statistical difference.

Table 6 shows the results of laboratory tests. Patients in three groups showed normal tests, only glucose was higher in the groups with osteoporosis and osteopenia because most of these patients were diabetics.

Discussion

In the present study, 84% of the male patients with alcoholic chronic pancreatitis had bone mineral density compromise and the found major factors that were associated with osteopenia or osteoporosis were age and consumption of lipids, risk factors that could suggest a worse progression of the disease. However, the presence of diabetes, the quantity of alcohol consumption in years, the BMI and the fat mass and distribution did not show any effect in this study when compared with patients classified as normal by DXA.

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Calories (Kcal)	1746.38 ± 86.09	1707.01 ± 86.86	1823.63 ± 271.62	0.85
Carbohydrate (g)	243.95 ± 17.47	237.72 ± 14.53	267.04 ± 27.84	0.653
Proteins (g)	73.33 ± 1.45	72.15 ± 4.36	82.8 ± 12.94	0.473
Lipids (g)	53.03 ± 2.33	51.95 ± 3.58	47.14 ± 13.97	0.031

Data are expressed in mean ± SD or percentage

Table 2: Macronutrients obtained in the three day dietary recall values in patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification. Data are expressed in mean ± SD or percentage

	Control	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Vitamin A(600 RE)	71.58 ± 35.79	334.78 ± 81.2	240.93 ± 120.47	0.244
Vitamin D(5 mcg)	2.5 ± 0.67	3.8 ± 0.7	2.77 ± 1.24	0.377
Vitamin B1(1,2 mg)	1.51 ± 0.13	1.42 ± 0.12	2.75 ± 0.45	0.001
Vitamin B2(1,3 mg)	1.22 ± 0.08	1.7 ± 0.24	2.01 ± 0.42	0.479
Vitamin B3(16 mg)	16.96 ± 2.51	18.44 ± 1.7	20.08 ± 4.83	0.829
Vitamin B5(5 mg)	2.69 ± 0.32	3.74 ± 0.45	3.65 ± 0.52	0.394
Vitamin B6(1,3 mg)	0.8 ± 0.08	1.19 ± 0.13	1.41 ± 0.23	0.228
Vitamin B12(2,4 mcg)	2.17 ± 0.25	10.5 ± 4.83	2.43 ± 0.94	0.558
Vitamin C(45 mg)	82.07 ± 31.11	133.13 ± 77.38	185.06 ± 56.29	0.215
Vitamin E(10 mg)	8.94 ± 2.4	9.79 ± 1.16	7.74 ± 1.92	0.726
Folic acid (400 mcg)	126.08 ± 9.2	124.39 ± 16.08	134.57 ± 28.87	0.956
Calcium (1000 mg)	501.28 ± 92.81	643.68 ± 96.95	604.13 ± 144.2	0.8
Phosphorus (700 mg)	947.61 ± 56.5	995.81 ± 76.1	892.78 ± 177.61	0.816
Magnesium (260 mg)	199.3 ± 13.73	226.02 ± 17.1	204.76 ± 25.59	0.681
Iron (14 mg)	12.94 ± 1.3	25.91 ± 8.28	12 ± 1.41	0.579
Zinc (7 mg)	8.94 ± 1.16	9.55 ± 0.7	9.79 ± 0.87	0.893
Copper (2 mg)	1.07 ± 0.1	1.58 ± 0.23	1.05 ± 0.1	0.317
Iodine (130 mcg)	35.56 ± 15.18	65.31 ± 12.6	55.98 ± 22.4	0.495
Selenium (34 mcg)	62.86 ± 11.69	73.16 ± 8.11	69.12 ± 21.28	0.855
Manganese (2,3 mg)	1.68 ± 0.24	2.18 ± 0.32	1.57 ± 0.12	0.439
Potassium(4700 mg)	1883.92 ± 112.7	2057.05 ± 116.19	2198.77 ± 288.16	0.778
Sodium (2000 mg)	1882.5 ± 285.94	2200.48 ± 146.1	1805.18 ± 173.52	0.356

Citation: Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, et al. (2014) High Frequency of Osteopenia and Osteoporosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis Patients: Preliminary Results. J Nutr Disorders Ther 4: 139. doi:10.4172/2161-0509.1000139

Page 4 of 5

Data are expressed in mean $\pm$ SD or percentage

Table 3: Micronutrients obtained in the three day dietary recall values in patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Weight (kg)	73.92 $\pm$ 5.07	69.56 $\pm$ 2.14	63.08 $\pm$ 1.73	0.211
Height (m)	1.73 $\pm$ 0.01	1.75 $\pm$ 0.02	1.75 $\pm$ 0.03	0.896
Lean mass (kg)	31.32 $\pm$ 2.12	29.28 $\pm$ 0.86	29.85 $\pm$ 2.2	0.581
Fat mass (%)	23.95	23.08	17.57	0.426
Intracellular water (L)	25.6 $\pm$ 1.62	23.99 $\pm$ 0.66	23.65 $\pm$ 1.69	0.564
Extracellular water (L)	15.6 $\pm$ 0.83	15.26 $\pm$ 0.43	14.6 $\pm$ 1.1	0.725
Data are expressed in mean $\pm$ SD or percentage				
Ionic calcium (mg/dL)	4.96 $\pm$ 0.23	4.97 $\pm$ 0.08	4.9 $\pm$ 0.13	0.932
24 h urinary calcium (g/vol)	94.05 $\pm$ 41.55	56.46 $\pm$ 9.78	54.4 $\pm$ 32.67	0.434
Calcium (mg/dL)	9.55 $\pm$ 0.24	9.15 $\pm$ 0.1	9 $\pm$ 0.11	0.139
Phosphorus (mg/dL)	3.27 $\pm$ 0.18	3.55 $\pm$ 0.17	3.4 $\pm$ 0.2	0.714
Glucose(mg/dL)	85.75 $\pm$ 5.14	135.76 $\pm$ 25.17	161.25 $\pm$ 63.81	0.387
Protein (g/dL)	7.35 $\pm$ 0.29	7.35 $\pm$ 0.08	7.3 $\pm$ 0.2	0.976
Albumin (g/dL)	4.9 $\pm$ 0.18	4.53 $\pm$ 0.1	4.5 $\pm$ 0.24	0.232
Creatinine (mg/dL)	1.05 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.25	0.38
Urea (mg/dL)	34.5 $\pm$ 2.33	38 $\pm$ 4.38	39.75 $\pm$ 7.11	0.818
Parathormone (pg/mL)	44.25 $\pm$ 8.24	59.24 $\pm$ 7	55.11 $\pm$ 11.47	0.628
25-hydroxy vitamin D (ng/mL)	29 $\pm$ 4.71	24.58 $\pm$ 2.85	25.25 $\pm$ 5.66	0.75
TSH (μ U/mL)	3.58 $\pm$ 0.85	2.85 $\pm$ 0.39	1.79 $\pm$ 0.39	0.354
Free t4 (ng/dL)	1.19 $\pm$ 0.07	1.35 $\pm$ 0.05	1.29 $\pm$ 0.12	0.344
Alkaline phosphatase (U/L)	57 $\pm$ 8.46	80.82 $\pm$ 5.77	78.75 $\pm$ 10.87	0.189
Data are expressed in mean $\pm$ SD or percentage				

Table 4: The average body composition by bioelectrical impedance obtained in patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Lean mass (kg)	56.17 $\pm$ 3.66	52.07 $\pm$ 1.21	48.98 $\pm$ 2.41	0.183
Fat mass (%)	20.23 $\pm$ 3.06	19.75 $\pm$ 1.6	17.35 $\pm$ 2.62	0.769
Data are expressed in mean $\pm$ SD or percentage				

Table 5: Parameters of lean mass and fat mass by DXA in patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification.

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	P-value
Alanine aminotransferase (U/L)	15 $\pm$ 2.61	23.53 $\pm$ 4.14	11 $\pm$ 1.22	0.077
Amylase (U/L)	52 $\pm$ 6.04	77.24 $\pm$ 11.42	78 $\pm$ 14.53	0.547
Aspartate aminotransferase (U/L)	18 $\pm$ 1	23.06 $\pm$ 2.45	18.25 $\pm$ 3.12	0.451
Hemoglobin (g/dL)	15.35 $\pm$ 0.76	14.36 $\pm$ 0.3	13.6 $\pm$ 0.38	0.157
Hematocrit (%)	44.3 $\pm$ 2.53	42.74 $\pm$ 0.79	40.08 $\pm$ 0.97	0.228
Leucocyte (mil/mm ³)	6.54 $\pm$ 0.93	8.22 $\pm$ 1.1	8.27 $\pm$ 1.79	0.695
Erythrocyte (milhões/mm ³)	5.1 $\pm$ 0.34	4.81 $\pm$ 0.1	4.48 $\pm$ 0.19	0.158
Platelet (mil/mm ³)	204.5 $\pm$ 36.15	226.94 $\pm$ 19.2	243.75 $\pm$ 46.57	0.787

Table 6: Laboratory values in patients with chronic alcoholic pancreatitis according bone mineral density classification

However, the major of studies about osteoporosis have long focused on pre- or post-menopausal women, and its presence in men has been underestimated [8]. A new Chinese study investigated the differential impact of fat on BMD (bone mineral density) in bone mineral disorder and examined the relationship with BMD according to Body Mass Index (BMI) levels in Chinese men [8]. In the present study, we included only male and no difference was found between patients with or without bone mineral density compromise in alcoholic chronic pancreatitis according BMI. Moreover the patients with Normal classification by DXA were younger than the patients with osteopenia and osteoporosis.

Lean mass and fat mass in patients with osteopenia and osteoporosis was lower than in Normal group. A Denmark study concluded that patients with chronic pancreatitis, in particular patients with advanced disease and steatorrhea, are at risk to developing significant bone loss. Despite normal body mass index the patients are characterized by loss of lean body mass and fat mass. Besides, this Denmark group showed that these patients have decreased serum levels of vitamin D metabolites and low bone mass [9].

Recently, Mikosch et al. reviewed the different mechanisms and effects of alcohol intake on bone mass, bone metabolism, and bone

Citation: Sobral MB, Pereira RM, Faintuch J, Marzinotto MAN, Teixeira AC, et al. (2014) High Frequency of Osteopenia and Osteoporosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis Patients: Preliminary Results. *J Nutr Disorders Ther* 4: 139. doi:10.4172/2161-0509.1000139

Page 5 of 5

strength, including alcoholism-related "life-style factors" such as malnutrition, lack of exercise, and hormonal changes as additional causative factors, which also contribute to the development of osteoporosis due to alcohol abuse [10]. Normally, men have lower alcohol abstinence rate than women (35% for men and 59% of women) [10]. This fact could explain that the quantity of alcohol consumption in years did not demonstrated difference between the groups in the present study.

There was no difference between the calories, protein and carbohydrate intake, but lipid was lower in osteoporosis group. Study from The Netherlands argues that in chronic pancreatitis, malabsorption of fat is common due to loss of exocrine function. Consequently, these patients are at risk to acquire deficiencies of the fat-soluble vitamins, which may result in a decreased bone mineral density and the development of osteopenia and osteoporosis [11]. In our study the consumption of lipids was lower osteopenia and osteoporosis groups.

Osteoporosis has been described in chronic pancreatitis, with 21% of chronic pancreatitis patients having this diagnosis in the earliest study published in 1997. Since then, a number of studies have shown a varied prevalence of osteoporosis from 5% to 39%. From these studies and others, it is reasonable to assume that patients with chronic pancreatitis may be at risk for osteoporosis and Osteopenia [12]. Recently, an India study concluded that pancreatic osteodystrophy is a novel entity consisting of osteopenia, osteoporosis, and osteomalacia in patients with chronic pancreatitis [13].

Based on recent meta-analysis, almost 1 of 4 patients with chronic pancreatitis has osteoporosis, and almost two-thirds of patients have either osteoporosis or osteopenia. Osteoporosis and osteopenia are underappreciated sources of morbidity in patients with chronic pancreatitis. Bone health management guidelines are urgently required in patients with chronic pancreatitis [12].

In micronutrients the vitamin B1 was more consumed in group osteoporosis. The food group source of B1 is greens and vegetables, whole cereals and beans. Reviewing the three groups all performed healthy diet.

Dual-energy x-ray absorptiometry remains the diagnostic procedure of choice. Biochemical markers of bone reabsorption have a role in identifying those patients with ongoing bone loss and monitoring their response to therapy. Identification of patients at risk and initiation of measures to prevent bone loss from the optimal therapeutic strategy [14].

Preliminary Conclusions

The frequency of osteopenia and osteoporosis by DXA in male, patients with chronic pancreatitis of alcoholic etiology was 68% and 16%, respectively.

Based on the dietary habits, our study observed that the amount of lipids ingested was lower in osteoporosis patients compared to the other groups.

The weight of patients as well as lean mass, was not statistical significant different, probably due to the small number of patients, but it can be observed that the patients who had osteoporosis were thinner compared with the other groups.

References

1. Vieira JGH (2007) Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. *J Bras Patol Med Lab* 43:75-82
2. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, et al. (1997) Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12: 1761-1768.
3. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/17_osteoporosis_en.pdf
4. Guarita DR, Felga GEG, Mott CB (2011) *Pancreatite crônica*. In: Zaterka S, Eisig JN (Eds.), *Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*. Editora Atheneu.
5. Guarita DR, Felga GEG, Pedrosa MRA, Mott CB (2009) *Doenças Pancreáticas*. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, (Eds.), *Clínica Médica*. São Paulo, Editora Manole.
6. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, et al. (2005) Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 8: 371-378.
7. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, et al. (2011) Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos Int* 22: 711-719.
8. Kang D, Liu Z, Wang Y, Zhang H, Feng X, et al. (2014) Relationship of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by body mass index levels. *J Endocrinol Invest*.
9. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S (2000) Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 27: 21-27.
10. Mikosch P (2014) Alcohol and bone. *Wien Med Wochenschr*.
11. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, et al. (2013) The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 13: 238-242.
12. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, et al. (2014) High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 219-228.
13. Sudeep K, Chacko A, Thomas N, Selvakumar R, George B, et al. (2011) Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes. *Endocr Pract* 17: 897-905.
14. Southerland JC, Valentine JF (2001) Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 3: 399-407.

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação da frequência de doença osteometabólica entre portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação com os hábitos alimentares e a composição corporal.

PESQUISADOR : Maria Beatriz Sobral de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14804.....

UNIDADE DO HCFMUSP: Gastroenterologia clínica.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Você está sendo convidado a participar de um estudo que pesquisa a frequência de doença osteometabólica nos pacientes que tenham doença do pâncreas relacionada ao alcoolismo; serão avaliados o seu peso, as características dos alimentos que habitualmente fazem parte das suas refeições, exames laboratoriais e dois exames de imagem: radiografia e densitometria;

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Você será atendido na rotina normal do ambulatório do Hospital das Clínicas. Se você concordar em participar da pesquisa, fará exames laboratoriais para detectar ou não a doença osteometabólica, radiografias e densitometria. E responderá a um questionário sobre sua alimentação;

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos (radiografia e densitometria); preenchimento de questionário que necessita da memória e tempo nas refeições para as anotações.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

O desconforto se refere à coleta de sangue, que será igual às coletas de sangue feitas normalmente no Laboratório do Hospital das Clínicas; raramente pode aparecer uma mancha roxa no lugar da picada da agulha para a retirada de sangue, o que é um hematoma que desaparece rapidamente. O exame de Raios X e a densitometria tem pequena quantidade de radiação e o preenchimento do questionário não traz riscos ou desconfortos;

5 – Benefícios para o participante

O conhecimento adquirido neste estudo poderá beneficiar a sua saúde, melhorando a sua qualidade de vida.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Não há procedimento alternativo; todos os pacientes seguirão o tratamento habitual preconizado pelos médicos do Ambulatório de Gastroenterologia

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

A equipe de pesquisa estará à disposição, para esclarecer qualquer dúvida sobre riscos ou benefícios relacionados à pesquisa. O paciente poderá encontrar a equipe todas as segundas feiras pela manhã no ambulatório de Pâncreas (Gastroenterologia Clínica), localizado no 5º andar do Prédio dos Ambulatórios do HCFMUSP, na sala 4B

O principal investigador é Maria Beatriz Sobral de Oliveira que pode ser encontrada no endereço Hospital das Clínicas, ICHC. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 – 9º andar – sala/9159 – Telefone(s) 3069-6447. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

O paciente tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento. Não sofrerá qualquer discriminação e não será preciso declarar o motivo de sua decisão; não terá seu tratamento alterado

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Toda informação será confidencial e somente a equipe responsável sabe da sua participação na pesquisa. O seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

O paciente tem o direito de informação sobre os resultados parciais e finais das pesquisas;

11 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” Avaliação da frequência de doença osteometabólica entre portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação com os hábitos alimentares e a composição corporal.”

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Eu discuti com Maria Beatriz Sobral de Oliveira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

ANEXO C - Aprovação pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

>
>
> ----- Mensagem encaminhada de cappesq@hcnet.usp.br -----
> Data: Mon, 12 Mar 2012 11:59:14 -0300
> De: CAPPesq <cappesq@hcnet.usp.br>
> Assunto: Mensagem automática Sistema Gestão de Pesquisa HC-FMUSP
> Para: Investigador <cpm@usp.br>
>
> Sistema Gestão de Pesquisa HC-FMUSP
>
> Prezado Investigador,
>
> Você está recebendo um alerta automático do Sistema Gestão de
> Pesquisa HC-FMUSP.
>
> Seu registro online nº 8117, protocolo CAPPesq nº 0787/11
>
> TÍTULO: "Avaliação de frequência da doença osteometabólica entre
> portadores de pancreatite crônica alcoólica e sua correlação com os
> hábitos alimentares e a composição corporal"
>
> passou para o status: APROVADO na Comissão de Ética para Análise de
> Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP.
>

> Atenciosamente,
>
> Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq
> Diretoria Clínica - HCFMUSP
> 11 3069-6442 ramal 18 | cappesq@hcnet.usp.br
>
> ----- Final da mensagem encaminhada -----
>
>
> *****
> Claudia PMS de Oliveira, MD, PhD
> Department of Gastroenterology
> University of São Paulo - School of Medicine
> Av. Dr. Arnaldo, 455, # 3117
> São Paulo - SP - Brazil
> *****
>
>
>

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

Ahima RS, Lazar MA. The health risk of obesity - better metrics imperative. *Science*. 2013;341(6148):856-858.

Augustemak de Lima LR, Rech CR, Petroski EL. Utilização da impedância bioelétrica para estimativa da massa muscular esquelética em homens idosos. *Arch Latinoam Nutr.*, 2008;58(4):386-391.

Boleas ME, Vicario RF, Murga VB, Villa FML. Metabolismo óseo y pérdida de masa ósea en los trastornos de la alimentación. *An Med Interna (Madrid)*. 2002;19(3):143-150.

Brandão C, Hauache OM. Osteoporose. [on line]. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/ManualDoencas/pages/osteoporose.aspx>. Acessado em 11/05/2011.

Campos H. Estatística experimental não-paramétrica. Piracicaba: Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ; 1984.

Chahade WH, Azevedo E. 20 de Outubro: Dia Mundial de Combate à Osteoporose [on line] Disponível em: http://www.nutricaoempauta.com.br/lista_artigo.php?cod=459 Acessado em 24/06/2014.

Chuproski P, Maciel MA. Aplicabilidade do registro alimentar em pacientes em hemodiálise. *Rev Méd Paraná*. 2003;61(2):5-8.

Collins CE, Burrows TL, Rollo ME², Boggess MM, Watson JF, Guest M, Duncanson K, Pezdirc K, Hutchesson MJ. The comparative validity and reproducibility of a diet quality index for adults: the Australian Recommended Food Score. *Nutrients*. 2015 Jan 23;7(2):785-98.

Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*. 2012;41(7):1119-1124.

Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb; 12(2):219-28.

Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, Ridgway PF, Boran G, Conlon KC. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2): 336-45.

Dujsíková H, Novotný I, Tomandl J, Díte P. Chronic pancreatitis and the skeleton. *Vnitr Lek*. 2010 Jul;56(7):656-62.

Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28;14(20):3137-48.

Gonçalves A, Roi S, Nowicki M, Dhaussy A, Huertas A, Amiot MJ, Reboul E. Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption. *Food Chem*. 2015 Apr 1;172:155-60.

Guarita DR, Felga GEG, Pedroso MRA, Mott CB. Doenças Pancreáticas. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL, eds. *Clínica Médica*. São Paulo: Editora Manole; 2009. p.132-149.

Guarita DR, Felga GEG, Mott CB. Pancreatite crônica. In: Zaterka S, Eisig JN., eds. Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. São Paulo: Editora Atheneu; 2011.

Kang D, Liu Z, Wang Y, Zhang H, Feng X, Cao W, Wang P. Relationship of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by body mass index levels. *J Endocrinol Invest*. 2014 Apr;37(4):359-67.

Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137-1141.

Leggio L, Malandrino N, Ferrulli A, Cardone S, Miceli A, Gasbarrini G, Capristo E, Addolorato G. Is cortisol involved in the alcohol-related fat mass impairment? A longitudinal clinical study. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr;44(2):211-5.

Lobo AR. Efeito dos frutanos (frutooligossacarídeos) na biodisponibilidade de cálcio e magnésio em ratos. [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2004. [on line] www.teses.usp.br.

Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn, WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997;12(11):1761-8.

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. *Osteoporos Int* 2011;22(2):711-719.

Machado PAN, Sichieri R. Relação cintura-quadril e fatores de dieta em adultos. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(2):198-204.

Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, MacFie J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr. 2006 Apr;25(2):275-84.

Meirelles SE. Diagnóstico por imagem na osteoporose. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):423-427.

Millen BE, Quatromoni PA, Pencina M, Kimokoti R, Nam BH, Cobain S, Kozak W, Appugliese DP, Ordovas J, D'Agostino RB. Unique dietary patterns and chronic disease risk profiles of adult men: the Framingham nutrition studies. J Am Diet Assoc. 2005 Nov;105(11):1723-34.

Morais GQ, Burgos MGPA. Impacto dos nutrientes na saúde óssea: novas tendências. Rev Bras Ortop. 2007;42(7):189-94.

Mott CB, Guarita DR, Pedroso MRA. Pancreatite crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V, eds. Tratado de Clínica Médica. 2ªed. São Paulo: Editora Roca; 2009. p.1060-1063.

Otero R, Cortés JR. Nutrición y alcoholismo crónico. Nutr Hosp. 2008 May;23 Suppl 2: 3-7.

Prabhakaran A, Bhasin DK, Rana SS, Bhadada SK, Bhansali A, Rao C, Gupta R, Khandelwal N. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis. Trop Gastroenterol. 2014 Apr-Jun;35(2):107-12.

Rocha FAC, Ribeiro AR. Baixa incidência de fraturas do quadril associadas à osteoporose, em Sobral-CE. Rev Bras Reumatol. 2004;44(4):255-258.

Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. Am Surg. 2005 Jun;71:466-72.

Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 May-Jun; 13(3):238-42

Sobral-Oliveira MB. Avaliação nutricional de pacientes etilistas crônicos com ou sem doença pancreática [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):112-118.

Southerland JC, Valentine JF. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001 Oct;3(5):399-407.

Thomson ABR, Siminoski K, Fried M, Saenz R, Cohen H, Elewaut A, Thomsen O, Krabshuis J. WGO Practice Guideline Osteoporosis and gastrointestinal diseases. 7 October 2003, revised June 2004. [on line] http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/17__osteoporosis_en.pdf. Acessado em 22/07/2013.

Vieira JGH. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43:75-82.

Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000. v. I e II.

Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):155-73.