

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Luciana Tabajara Parreiras e Silva

**Influência do tecido adiposo, adiposidade da medula óssea  
e das incretinas sobre a densidade mineral óssea de  
pacientes com síndrome do intestino curto**

Ribeirão Preto

2018

LUCIANA TABAJARA PARREIRAS E SILVA

**Influência do tecido adiposo, adiposidade da medula óssea  
e das incretinas sobre a densidade mineral óssea de  
pacientes com síndrome do intestino curto**

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

Área de concentração: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula

Ribeirão Preto

2018

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

Luciana Tabajara Parreiras e Silva

Influência do tecido adiposo, adiposidade da medula óssea e das incretinas sobre a densidade mineral óssea de pacientes com síndrome do intestino curto. Ribeirão Preto, 2018.

91 f.; 30cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Investigação Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula

1.síndrome do intestino curto. 2.nutrição parenteral. 3.osteoporose  
4.ressonância magnética. 5.densitometria óssea. 6.incretinas

**Nome:** PARREIRAS-E-SILVA, Luciana Tabajara

**Título:** Influência do tecido adiposo, adiposidade da medula óssea e das incretinas sobre a densidade mineral óssea de pacientes com síndrome do intestino curto

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

Área de concentração: Investigação Biomédica

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018

Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Agradecimentos**

A Deus primeiramente pela força e bênçãos concedidas durante esse trabalho. Sem Sua presença, a caminhada seria muito mais difícil.

Ao Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula pelo apoio, paciência e carinho constantes para comigo, sendo sempre muito disponível e aberto a me ensinar. Agradeço pela oportunidade de realizar esse lindo trabalho e por ter me aceito como aluna. É uma honra tê-lo como meu orientador, pois é um verdadeiro exemplo de caráter, competência, inteligência, disciplina e amor pelo que faz. Serei eternamente grata.

Aos professores Drs. Marcello Henrique Nogueira Barbosa, Carlos Ernesto Garrido Salmon e Jorge Elias Júnior, sempre presentes e auxiliando nessa jornada.

Às técnicas do Laboratório de Metabologia: em especial à Marta Tocico Nakao Maibashi, muito obrigada pelo carinho, amizade, pelos ensinamentos e principalmente pela paciência constante. Sempre disponível a ajudar, não medindo esforços para que tudo saísse da maneira perfeita. Obrigada por tudo. Agradeço também à Maria Yoshiko Matuyama, pois sem sua disponibilidade em ajudar, este trabalho não seria realizado. Obrigada pelo carinho, amizade e paciência.

Às técnicas da densitometria óssea, Rita e Rosário, essenciais para a realização deste trabalho, a todos os técnicos da ressonância magnética e também do Centro de Imagens. Muito obrigada.

Aos meus colegas de trabalho Adriana Lelis Carvalho, Dr. Sérgio Luchini e Dra. Maria Augusta Viana pelo apoio, ajuda e incentivo constantes. Obrigada também pela companhia e troca de experiências, mas principalmente pela amizade, que levarei por toda a minha vida. Agradeço em especial à minha colega de trabalho Iana Mizumukai de Araújo, que se tornou uma fiel amiga e cúmplice. Muito obrigada pelo apoio, ajuda em todos os momentos de dificuldade e principalmente pelo incentivo e torcida pelo meu sucesso.

À Andressa Kutschenko Nahas, que se tornou uma grande amiga muito querida durante esse trabalho. Tenho certeza que essa amizade linda e verdadeira durará para sempre em minha vida. Obrigada por tudo, pela paciência e pelo carinho de sempre.

Aos meus pais, Nupotira Tabajara Parreiras e Silva e José Carlos Parreiras e Silva, pelo incentivo, torcida e amor sem limites. Sempre fizeram o impossível para que eu me formasse e tivesse uma carreira sólida. Vocês são a base da minha formação como pessoa e como profissional. Agradeço por serem tão entregues e a se dedicarem tão intensamente a mim e ao meu irmão. Vocês fazem o impossível para nos ver felizes e realizados. Muito obrigada por tudo.

Ao meu irmão Lucas Tabajara Parreiras e Silva pela amizade verdadeira, incentivo e amor. Obrigada pelas conversas sempre produtivas e que sempre me estimularam a tomar amor pela pesquisa e pela ciência. Você é minha inspiração.

À minha sobrinha querida e amada Luana Bianchini Parreiras e Silva pelo carinho e amor constantes, pela força que sempre me deu durante o mestrado e pela compreensão pela ausência em certos momentos de muito estudo e dedicação a este trabalho.

À colaboração de todos os voluntários que se disponibilizaram com tanto empenho para a realização desse projeto. Sem eles este trabalho seria impossível de ser realizado.

## RESUMO

PARREIRAS-E-SILVA, Luciana Tabajara. **Influência do tecido adiposo, adiposidade da medula óssea e das incretinas sobre a densidade mineral óssea de pacientes com síndrome do intestino curto**. 2018. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A Síndrome do Intestino Curto (SIC) é uma doença complexa que ocorre após extensa ressecção do intestino delgado, levando a uma má absorção de nutrientes e fluidos, uma condição que pode causar diarreia, desnutrição e perda de peso graves com alto risco para o desenvolvimento da osteoporose. Estudos recentes mostram existir ampla interação fisiológica do esqueleto com os diversos sistemas, incluindo o metabolismo energético e o trato digestório. Peptídeos originados não só no tecido adiposo, mas também no intestino como as incretinas [GIP (polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose) e GLP1 (peptídeo 1 tipo glucagon)] modulam a atividade de remodelação óssea. O objetivo principal do atual estudo foi avaliar a relação entre os tecidos adiposos subcutâneo (TAS), visceral (TAV), lipídeos intra-hepáticos (LIH), tecido adiposo da medula óssea (TAMO), bem como do GIP, GLP1, e grelina com a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com SIC. Trata-se de um estudo observacional prospectivo composto por dois grupos experimentais pareados por altura, idade e sexo: a) o grupo controle (GC) (n = 18; 9M,9F) e b) o grupo de pacientes com SIC, o qual foi avaliado em 2 ocasiões, com intervalo de um ano entre as análises, sendo denominados SIC<sub>0</sub> (n = 14; 7M,7F) e SIC<sub>1</sub> (n = 11; 6M,5F). Em comparação com o GC, pacientes com SIC ao longo do estudo apresentaram menor DMO e maior LIH e GIP (p < 0,05). Os valores de TAMO, GLP1 e grelina foram similares entre os grupos. O TAMO teve correlação negativa e significativa com DMO de L3 no GC (r = -0,6; p < 0,05), porém, no grupo SIC esta correlação foi positiva, mas sem significância estatística ao longo do estudo: SIC<sub>0</sub> (r = 0,45; p = 0,13) e SIC<sub>1</sub> (r = 0,45; p = 0,17). LIH associou-se negativamente com DMO do colo do fêmur (R<sup>2</sup> = 0,16; p < 0,05) e quadril total (R<sup>2</sup> = 0,27; p < 0,05). Existe alta prevalência de osteoporose em pacientes com SIC. No entanto, não se observou nem expansão de TAMO e nem relação negativa da DMO com o TAMO. O acesso a calorias parece afetar positivamente a relação entre TAMO e massa óssea. A deposição hepática de lipídeos parece afetar negativamente a massa óssea de pacientes com SIC.

Palavras-chave: síndrome do intestino curto. tecido adiposo. adiposidade da medula óssea. ressonância magnética. nutrição parenteral. incretinas. osteoporose. densidade mineral óssea

## ABSTRACT

PARREIRAS-E-SILVA, Luciana Tabajara. **Influence of adipose tissue, bone marrow fat and incretins on bone mineral density in short bowel syndrome patients.** 2018. 91 f. Tese (Master Degree) – Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Short bowel syndrome (SBS) is a complex disease that occurs after extensive resection of the small intestine leading to malabsorption of nutrients and fluids, a condition that can cause severe watery diarrhea, dehydration and acute weight loss, developing high risk for the appearance of osteometabolic disease. Studies have shown the progress on the physiological interaction of the skeleton with the various systems, including energetic metabolism and the gastrointestinal tract. Peptides originated not only in adipose tissue but also in the intestine such as incretin [GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) and GLP1 (glucagon-like peptide 1) modulate bone remodeling activity. The main objective of the current study was to evaluate the influence of subcutaneous (SAT), visceral (VAT) adipose tissue, intrahepatic lipids (IHL), bone marrow fat adipose tissue (MAT), as well as the influence of GIP, GLP1, and ghrelin on the bone mineral density (BMD) of SBS patients. It is a prospective observational study composed by two experimental groups matched by height, age and sex: a) the control group (CG) (n = 18; 9M,9F) and b) the SBS group which were evaluated in two occasions with a period between analyzes of one year: named SBS<sub>0</sub> (n = 14; 7M,7F) and SBS<sub>1</sub> (n = 11; 6M,5F). Compared to CG, SBS patients throughout the study had significantly lower BMD and elevated IHL and GIP (p < 0.05). Values of MAT, GLP1 and ghrelin were similar between groups. MAT was negatively and significantly correlated with L3 BMD in the CG (r = -0.6; p < 0.05) and positively correlated, but not significant with L3 BMD in the SBS group throughout the study: SBS<sub>0</sub> (r = 0.45; p = 0.13) and SBS<sub>1</sub> (r = 0.45; p = 0.17). IHL was negatively and significantly associated with femoral neck BMD (R<sup>2</sup> = 0.16; p < 0.05) and total hip BMD (R<sup>2</sup> = 0.27; p < 0.05). The occurrence of osteoporosis is frequent in SBS patients, but MAT is not increased in these patients and had positive correlation with BMD, although not significant. Access to calories seems to positively affect the relationship between MAT and bone mass. IHL appear to negatively affect bone mass in SBS patients.

Keywords: short bowel syndrome. adipose tissue. bone marrow fat. magnetic resonance imaging. parenteral nutrition. incretins. osteoporosis. bone mineral density.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>% GC</b>	Porcentagem de gordura corporal total
<b>25(OH)D</b>	25 hidroxí-vitamina D
<b>AN</b>	Anorexia nervosa
<b>C/EBP</b>	Proteína ligante ao amplificador CCAAT/enhancer binding protein
<b>CTX</b>	Telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1
<b>CV</b>	Coefficiente de variação
<b>DMO</b>	Densidade mineral óssea
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DPP-4</b>	Dipeptidilpeptidase-4
<b>DXA</b>	Absorciometria de raios-x de dupla energia
<b>EXE ou Ex-4</b>	Exendina-4
<b>FGF-23</b>	Fator de crescimento de fibroblasto 23
<b>GC</b>	Grupo controle
<b>GH</b>	Hormônio de crescimento
<b>GIP</b>	Polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose
<b>GIPR</b>	Receptor do polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose
<b>GIPR KO</b>	Deleção do gene do receptor do polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose
<b>GLP1</b>	Peptídeo 1 tipo glucagon
<b>GLP1R</b>	Receptor do peptídeo 1 tipo glucagon
<b>GLP2</b>	Peptídeo 2 tipo glucagon
<b>H<sup>1</sup>MRS</b>	Spectroscopia de prótons
<b>HC-FMRP-USP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão da Universidade de São Paulo
<b>IFALD</b>	Doença hepática associada a falência intestinal
<b>IGF1</b>	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal

<b>LI</b>	Lipídeos insaturados
<b>LIH</b>	Lipídeos intra-hepáticos
<b>LR</b>	Lipídeo residual
<b>LS</b>	Lipídeos saturados
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotática de monócitos 1
<b>NE</b>	Nutrição enteral
<b>NP</b>	Nutrição parenteral
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPG</b>	Osteoprotegerina
<b>PI3K-FoxO1</b>	Fosfatidilinositol-3-kinase-FoxO1
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
<b>PTH</b>	Paratormônio
<b>PYY</b>	Peptídeo YY
<b>RANKL</b>	Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>ROI</b>	Regiões de interesse para cálculo de gordura no fígado
<b>SGE</b>	Spoiled gradient eco
<b>SIC</b>	Síndrome do intestino curto
<b>SIC<sub>0</sub></b>	Grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise
<b>SIC<sub>1</sub></b>	Grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNS</b>	Sistema nervoso simpático
<b>TAMO</b>	Tecido adiposo da medula óssea
<b>TAS</b>	Tecido adiposo subcutâneo
<b>TAV</b>	Tecido adiposo visceral
<b>TGO</b>	Transaminase glutâmico-oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmico-pirúvica
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral $\alpha$
<b>TSE</b>	Turbo-spin-eco

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Voxel no centro do corpo vertebral L3 (em laranja) com espectroscopia (no alto, à esquerda) e respectivo espectro da medula óssea vertebral com os 4 picos distintos (da esquerda para a direita): lipídeos insaturados (LI) do tecido adiposo da medula óssea (TAMO), pico da água, lipídio residual (LR) e lipídeos saturados (LS) do TAMO. As áreas sob a curva evidenciam as concentrações de água e dos tipos de gordura na vértebra. Imagem de um participante do estudo obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP.. 40
- Figura 2** - Corte transversal da ressonância magnética (RM) de abdômen. A área hachurada em vermelho foi usada para cálculo de adiposidade subcutânea e a área hachurada em verde foi usada para cálculo de adiposidade visceral. Imagem de um participante do estudo do grupo SIC obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP .... 41
- Figura 3** - Regiões de interesse selecionadas em imagem de ressonância magnética (RM) de abdômen para cálculo de gordura hepática. Imagem de um participante do estudo obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP..... 41
- Figura 4** - Densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L1-L4) ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ )..... 49
- Figura 5** - Densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ )..... 49
- Figura 6** - Densidade mineral óssea (DMO) do quadril total ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ )..... 50
- Figura 7** - Densidade mineral óssea (DMO) de 1/3 do antebraço ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ )..... 50
- Figura 8** - Comparação do tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) entre grupo controle (GC), grupo SIC avaliado na primeira análise do estudo ( $\text{SIC}_0$ ) e seus subgrupos:  $\text{SIC}_0$  com peso normal e sobrepeso sem utilização de nutrição parenteral (NP) e  $\text{SIC}_0$  com baixo peso e em utilização periódica de NP ..... 52
- Figura 9** - Tecido adiposo subcutâneo (TAS) ( $\text{mm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ ) ..... 52
- Figura 10** - Tecido adiposo visceral (TAV) ( $\text{mm}^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ ) ..... 53
- Figura 11** - Lipídeos intra-hepáticos (LIH) (%) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $\text{SIC}_0$  e  $\text{SIC}_1$ )..... 53
- Figura 12** - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) no grupo controle (GC) ..... 56

**Figura 13** - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) (g/cm<sup>2</sup>) no grupo SIC avaliado na primeira análise (SIC<sub>0</sub>)..... 57

**Figura 14** - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) (g/cm<sup>2</sup>) no grupo SIC avaliado 1 ano após a primeira análise (SIC<sub>1</sub>) ..... 57

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Caracterização dos grupos (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ).....	44
<b>Tabela 2</b> - Descrição e comparação dos resultados dos exames bioquímicos nos grupos avaliados (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ).....	45
<b>Tabela 3</b> - Descrição e comparação dos resultados do IGF1, 25(OH)D, PTH, osteocalcina e CTX nos grupos avaliados (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ).....	46
<b>Tabela 4</b> - Descrição e comparação dos resultados das incretinas (GIP e GLP1), grelina e adipocinas (leptina e adiponectina) nos grupos avaliados (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ).....	47
<b>Tabela 5</b> - Descrição e comparação dos dados de DMO e T-score pelo DXA nos grupos avaliados (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ) .....	48
<b>Tabela 6</b> - Descrição e comparação dos dados da ressonância magnética (RM) nos grupos avaliados (GC, SIC <sub>0</sub> e SIC <sub>1</sub> ).....	51
<b>Tabela 7</b> - Correlações de Spearman entre as variáveis GIP, GLP1, grelina, leptina, adiponectina, peso, IMC, massa magra/muscular e DMO da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e quadril total .....	55
<b>Tabela 8</b> - Correlações de Spearman entre as variáveis TAMO, LS, LI e DMO de L3.....	56
<b>Tabela 9</b> - Correlações de Spearman entre as variáveis TAS, TAV, LIH e DMO da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e quadril total .....	59
<b>Tabela 10</b> - Correlações de Spearman entre as variáveis GIP, GLP1, grelina, leptina, adiponectina, TAMO, TAS, TAV e porcentagem de gordura corporal total (% GC).....	60
<b>Tabela 11</b> - Resultados das regressões lineares múltiplas para todos os indivíduos avaliados (GC e SIC <sub>0</sub> ) (n=32).....	61

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1 Etiologia .....	16
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Fisiopatologia .....	16
1.4 SIC e doença osteometabólica.....	19
1.5 Interação entre tecido ósseo e tecido adiposo.....	20
1.6 Adiposidade da medula óssea e massa óssea.....	23
1.7 O papel das incretinas e grelina no metabolismo ósseo .....	25
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>30</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
3.1 Objetivo Geral .....	32
3.2 Objetivos Específicos .....	32
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
4.1 Desenho do estudo e casuística .....	35
4.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	35
4.3 Características dos pacientes com SIC .....	36
4.4 Dosagens dos exames bioquímicos .....	37
4.5 Densitometria óssea por absorção de raios-x de dupla energia (DXA).....	38
4.6 Ressonância Magnética (RM) .....	38
4.6.1 Protocolo de aquisição de imagens da coluna – espectroscopia de prótons (1H MRS)....	38
4.6.2 Protocolo de aquisição de imagens de RM de abdômen .....	39
4.7 Análise Estatística .....	42
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>44</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>63</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>76</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>78</b>
<b>9 ANEXO</b> .....	<b>91</b>

# ***INTRODUÇÃO***

---

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do intestino curto (SIC) é uma doença complexa que ocorre após extensa ressecção do intestino delgado, levando a uma má absorção de nutrientes e fluidos (água e secreções gastrointestinais). Objetivamente, ela é caracterizada quando o intestino delgado remanescente ou residual é menor que 200 cm de comprimento (Thompson, 2014; Bharadwaj *et al.*, 2016), uma condição que pode causar diarreia aquosa grave, desidratação, distúrbios eletrolíticos, hipotensão, deficiências imunológicas, desnutrição e perda de peso (Tappenden, 2014).

Três situações estão associadas a maior risco de distúrbio nutricional e desidratação graves: a) intestino delgado residual menor que 115 cm e ausência de cólon em continuidade, b) intestino delgado remanescente menor que 60 cm, sem válvula ileocecal, mas conta com a presença de uma parte do cólon em continuidade e c) intestino delgado residual menor que 35 cm, porém com preservação de parte do íleo, da válvula ileocecal e do cólon em continuidade (Buchman, 2004; Seetharam e Rodrigues, 2011). A nutrição parenteral (NP) possui um papel importante como coadjuvante na recuperação do estado nutricional na SIC, particularmente no primeiro ano pós ressecção cirúrgica e sempre que o suporte calórico por via oral ou enteral não conseguem suprir todas as necessidades energéticas do indivíduo (Bielawska e Allard, 2017; Cahova *et al.*, 2017). No pós-operatório imediato, sempre há necessidade de NP, não só para evitar as complicações cirúrgicas, mas também para prevenir comorbidades nutricionais graves e restaurar a homeostase hidroeletrólítica, minimizando a diarreia osmótica. Indivíduos que absorvem menos de 1/3 da dieta por via oral ou que possuem intestino remanescente muito pequeno podem necessitar de NP por longos períodos. (Tappenden, 2014; Bharadwaj *et al.*, 2016).

A SIC pode levar a incapacitação, prejudicar a qualidade de vida e a integração social. O início das desordens metabólicas (hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de vitaminas lipossolúveis, acidose láctica) que aparecem nessa condição crônica, dependem de diversos fatores, entre os quais, do tempo de adaptação intestinal que possui peculiaridades individuais, do desenvolvimento e maturação do epitélio da mucosa intestinal e do sistema imune (Cisler e Buchman, 2005; Jeppesen, 2014; 2015; Mayeur *et al.*, 2016). Após 2 anos de ressecção intestinal, 5 a 10 % dos pacientes com SIC melhoram sua capacidade absorptiva (Tappenden, 2014).



## 1.1 Etiologia

A SIC pode ter origem congênita ou adquirida. Em adultos geralmente resulta de ressecções cirúrgicas em casos de doença de Crohn, doenças inflamatórias intestinais, obstrução intestinal, traumas abdominais, complicações cirúrgicas, câncer, radiação, isquemia mesentérica e volvo intestinal (Jeppesen, 2014; Thompson, 2014; Kappus *et al.*, 2016; Lorentsen *et al.*, 2017). Em crianças, as causas mais comuns incluem enterocolite necrotizante e anomalias intestinais congênitas (Bharadwaj *et al.*, 2016).

## 1.2 Epidemiologia

Existem dados escassos sobre a prevalência de SIC na literatura mundial e em particular do Brasil. No entanto, a sua incidência tem sido estimada indiretamente a partir do número de pacientes em terapia nutricional parenteral a longo prazo. Estima-se que cerca de 1/4 a 2/3 das indicações de NP são dirigidas para o tratamento de pacientes com SIC. Desta forma, a prevalência estimada é de 1/2.000.000 de pessoas por ano principalmente nos Estados Unidos e Europa. No mundo, estima-se uma incidência de 1/3-4.000.000 de pessoas por ano (Donohoe e Reynolds, 2010; Seetharam e Rodrigues, 2011; Jeppesen, 2014; Tappenden, 2014).

## 1.3 Fisiopatologia

O conhecimento da anatomia e fisiologia gastrointestinal é imprescindível para se compreender as alterações fisiopatológicas que ocorrem na SIC e é o fundamento necessário para o desenvolvimento de estratégias nutricionais e terapêuticas. A adaptação fisiológica do intestino remanescente é outro fator importante para determinar as consequências metabólicas da SIC, assim como para estimar o grau de má absorção do indivíduo e consequentemente a necessidade de nutrição enteral (NE) específica ou NP a curto e a longo prazo (Jeppesen, 2015; Bielawska e Allard, 2017).

Sempre que possível, a NE é a primeira escolha quando existe incapacidade de alimentação por via oral. Neste caso, a NP é utilizada como uma complementação da NE ou oral. Um dos motivos é que o contato dos nutrientes com o lúmen previne a atrofia da mucosa intestinal, diminui a translocação de endotoxinas e mantém proteção para a função intestinal (Bharadwaj *et al.*, 2016). A utilização da NP total e por longos períodos deve ocorrer apenas

em casos específicos, pois ela traz consequências negativas a longo prazo para o paciente, como: infecção de catéter, doenças do fígado (esteatose hepática, colestase crônica e cirrose hepática), trombose no acesso vascular da NP, doença renal, crescimento bacteriano no intestino delgado, doenças osteometabólicas e desequilíbrio de fluidos e eletrólitos (Bharadwaj *et al.*, 2016; Cahova *et al.*, 2017). Inicialmente, a doença hepática decorrente de NP dependia apenas da formulação da NP. Contudo, evidências recentes têm mostrado que esta é uma condição complexa, existindo múltiplos fatores desencadeantes da doença hepática na SIC. Os mais importantes são: fatores associados à doença de base pré enterectomia, tamanho do intestino residual, infecções, quantidade excessiva de carboidrato na dieta e ainda a composição de lipídeos da NP (Bharadwaj *et al.*, 2016).

O comprimento médio normal do intestino delgado em humanos é de aproximadamente 600 cm, variando de 300 a 850 cm (O'keefe *et al.*, 2006). O intestino delgado proximal é o principal responsável pela absorção de proteínas, carboidratos e gorduras, além de ser responsável pela absorção de vitaminas hidrossolúveis, cálcio, magnésio, fósforo, ferro e ácido fólico. A ressecção dos primeiros 150 cm do intestino delgado pode resultar em desarranjos metabólicos graves (Kappus *et al.*, 2016).

O íleo é um sítio de absorção de vitamina B12 e sais biliares, bem como de produção de hormônios como colecistoquinina, oxintomodulina, peptídeo YY (PYY) e peptídeo 1 tipo glucagon (GLP1). Pacientes com ressecção do íleo terminal possuem a perda regulatória dos mecanismos de feedback desses hormônios, levando a uma motilidade gastrointestinal acelerada, hipersecreção gástrica e intestinal, além de prejuízos na adaptação, reparo e recomposição da mucosa intestinal (Jeppesen, 2015; Kappus *et al.*, 2016).

A perda do jejuno ou parte dele possui um impacto negativo menor que a perda do íleo, pois este pode se adaptar tanto estrutural como funcionalmente, enquanto que o primeiro requer adaptação apenas funcional. Nutrientes que chegam no íleo, geram estímulos conhecidos como freio ileal, aumentando o tempo de trânsito do intestino delgado e retardando o esvaziamento gástrico. Esse mecanismo compensatório não existe no jejuno (Jeppesen, 2014).

A perda da válvula ileocecal reduz o tempo de trânsito do intestino delgado, o que pode prejudicar a absorção de nutrientes. Além disso, a válvula ileocecal serve como uma barreira mecânica que impede a translocação de bactérias do cólon para o íleo terminal. O supercrescimento bacteriano no intestino delgado após a ressecção da válvula ileocecal pode estar associado com a má absorção de gorduras, vitamina B12 e sais biliares. Esse acúmulo de

bactérias no intestino delgado prejudica as suas funções digestivas e absorptivas (O'keefe *et al.*, 2006; Bharadwaj *et al.*, 2016).

O cólon é responsável pela absorção de água e eletrólitos, sendo esta função exercida pela porção ascendente, enquanto que a descendente possui funções contráteis e de estoque (Bharadwaj *et al.*, 2016). O cólon também é um sítio de fermentação bacteriana, que auxilia na conversão de carboidratos não digeríveis e fibras solúveis em ácidos graxos de cadeia curta, mais facilmente absorvíveis, uma alternativa de fonte energética para esses pacientes. As fibras também auxiliam na absorção de água em excesso, reduzindo a frequência das evacuações. Clinicamente, a perda do cólon leva a diarreia aquosa volumosa, hipovolemia, hiponatremia e hipocalcemia, conduzindo a necessidade de NP a longo prazo (O'keefe *et al.*, 2006; Seetharam e Rodrigues, 2011).

A preservação da continuidade colônica contribui para uma melhora da absorção de água, ajuda na manutenção de um trânsito intestinal apropriado, bem como ajuda os pacientes com SIC a atingirem sua autonomia nutricional mais rapidamente, permitindo a evolução da dependência de NP para a nutrição oral (O'keefe *et al.*, 2006; Bharadwaj *et al.*, 2016; Kappus *et al.*, 2016).

Os 3 tipos mais comuns de ressecções intestinais associados à SIC são: a) jejunostomia, onde todo o íleo e cólon e parte do jejuno são removidos, b) anastomose jejunoileal, onde uma porção do jejuno e algumas partes do íleo são ressecionados, ficando o cólon intacto e c) anastomose jejunocólica, onde ocorre remoção do todo o íleo e de partes do cólon (Tappenden, 2014).

Após a perda de parte significativa do intestino ocorre um período de adaptação do trato gastrointestinal. Durante os primeiros seis meses, observa-se um período de hipersecreção gástrica, aumento do fluxo sanguíneo na mucosa e das secreções pancreáticas e biliares. Este período pode estender-se por até 2 anos e é um componente essencial da fisiopatologia da SIC. A evolução nesta fase é crucial para determinar se o paciente irá progredir para falência intestinal permanente e dependência de NP ou tornar-se independente nutricionalmente, chegando a uma autonomia nutricional, através de uma dieta exclusivamente por via oral. 50 % dos pacientes com SIC são capazes de atingir a autonomia nutricional (O'keefe *et al.*, 2006). A extensão da deficiência nutricional e do desbalanço hidroeletrólítico dependem de vários fatores como: tamanho da ressecção intestinal, porção do intestino remanescente e sua capacidade funcional, doença de base antes da enterectomia, diagnóstico do paciente, idade, estado funcional dos outros órgãos digestivos, terapia farmacológica e suporte nutricional. Esses fatores são determinantes e têm grande impacto

para a progressão ou não de falência intestinal em pacientes com SIC. Na falência intestinal ocorre redução do número de enterócitos, tamanho das vilosidades e profundidade das criptas, levando a perda da autonomia nutricional e conseqüentemente a saúde normal do indivíduo não poderá ser mantida sem a utilização da NP. A taxa de sobrevivência desses pacientes em 50 meses de tratamento multidisciplinar tem sido estimada em 95 % (Bharadwaj *et al.*, 2016).

Medidas terapêuticas e nutricionais adequadas nesse período de 2 anos são fundamentais para que o intestino remanescente possa restabelecer sua capacidade estrutural e funcional. Estas medidas não só permitem um melhor prognóstico do paciente com SIC, mas também trazem importantes benefícios sociais e psicológicos (Vanderhoof e Young, 2003; Aggarwal *et al.*, 2017).

#### **1.4 SIC e doença osteometabólica**

Pacientes com SIC apresentam alto risco para o desenvolvimento de doença osteometabólica, caracterizada por osteopenia/osteoporose e diminuição da mineralização óssea (Tangpricha *et al.*, 2006). A doença osteometabólica em pacientes com SIC submetidos a NP por longos períodos pode ser assintomática ou associada a dores ósseas e ocorrência de fraturas espontâneas ou trauma desprezível (Nartivaumnuay e Gramlich, 2017). A prevalência de osteoporose em pacientes com falência intestinal e submetidos a NP ocorre em torno de 67 % e pode ser dependente do índice de massa corporal (IMC) e idade (Cohen-Solal *et al.*, 2003).

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração de sua microarquitetura, resultando em um aumento da fragilidade óssea e de riscos de fratura (Cummings e Melton, 2002). É um importante problema de saúde pública e há uma estimativa de que a taxa de incidência de fratura de quadril ajustada para a idade cresce 1% a cada ano podendo chegar a 6,3 milhões de casos no mundo todo em 2050 (Sambrook e Cooper, 2006).

A quantificação da massa óssea pode ser estimada pelo exame de densitometria óssea, atualmente considerada a técnica padrão-ouro para a medida da massa óssea. Este exame consiste em emissão de feixes de raios-X com dupla energia, permitindo estimar tanto a composição corporal quanto a densidade mineral óssea (DMO), a partir das diferenças teciduais na absorção dos dois níveis diferentes de raios-X. As regiões de interesse são definidas e os resultados são comparados a um padrão populacional (Meirelles, 1999). Os resultados de homens com idade maior que 50 anos e de mulheres menopausadas são

comparados a uma população do mesmo sexo e etnia no pico de massa óssea. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), para essa população, o diagnóstico da massa óssea, ou seja, da DMO é dado em T-score. Contudo a classificação seria: T-score  $\geq -1,0$ : massa óssea normal; T-score entre  $-1,0$  e  $-2,5$ : osteopenia e T-score  $\leq -2,5$ : osteoporose (Kanis *et al.*, 1994; WHO, 1994).

O pico de massa óssea de um indivíduo adulto é adquirido ao longo dos primeiros 25 anos de vida e a perda da massa óssea, que acontece espontaneamente com o envelhecimento, se inicia no final da quarta década de vida. Quanto maior é o pico de massa óssea atingida pelo indivíduo, maior será a sua reserva de cálcio para o envelhecimento e menor será a sua susceptibilidade a fraturas (Javaid e Cooper, 2002).

Os fatores que contribuem para a doença osteometabólica na SIC são multifatoriais como: estilo de vida, características da doença de base pré enterectomia, inflamação crônica e medicações, em particular corticosteróides, que afetam a saúde óssea, perda de peso, má absorção de nutrientes, particularmente de gorduras, levando à deficiência de vitamina D, falta de exposição ao sol por ser uma doença crônica e que pode levar à incapacitação, medicações que afetam o metabolismo da vitamina D (Napativaumnuay e Gramlich, 2017) e longos períodos de NP causando também deficiência de vitamina D, cálcio e fósforo (Bharadwaj *et al.*, 2014). Altas doses de infusão de aminoácidos pela NP, particularmente, excedendo 2 g/Kg de peso/dia, aumenta a excreção urinária de cálcio, contribuindo para o balanço negativo deste mineral (Bengoa *et al.*, 1983). A deficiência de vitamina D pode ocorrer em até 65 % dos casos e provocar como consequência a hipersecreção de paratormônio (PTH). O hiperparatireoidismo secundário por sua vez leva ao aumento da reabsorção óssea e diminuição da DMO (Haderslev *et al.*, 2003).

### **1.5 Interação entre tecido ósseo e tecido adiposo**

O tecido ósseo é um tecido metabolicamente ativo e em contínuo processo de remodelação. Os osteócitos, osteoblastos e osteoclastos são as principais células do tecido ósseo, as quais apresentam uma complexa rede de interação mútua. Em particular, a homeostase óssea depende da relação harmônica entre osteoblastos que formam o osso e osteoclastos encarregados da reabsorção óssea (Borderi *et al.*, 2009).

Nos últimos anos ocorreu acentuado avanço no conhecimento sobre a plasticidade funcional do tecido ósseo e seu papel como um órgão endócrino. Evidências atuais indicam que o tecido ósseo participa ativamente da regulação do metabolismo mineral e energético. O

fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), produzido por osteócitos, é um importante elemento de controle do fósforo circulante (De Paula e Rosen, 2013). Enquanto isto, os osteoblastos expressam receptores de insulina e produzem osteocalcina, um peptídeo que além de participar do processo de mineralização, atua na modulação da secreção e ação da insulina, estimula a expressão de adiponectina nos adipócitos e regula o metabolismo de ácidos graxos (Kanazawa, 2012; Shao *et al.*, 2015; Wei e Karsenty, 2015; Zofkova, 2015).

Recentemente, o tecido adiposo deixou de ser visto apenas como um depósito de triacilgliceróis e estudos recentes têm mostrado interações fisiológicas essenciais entre o tecido ósseo e adiposo na regulação da homeostase energética e do metabolismo mineral (Kawai *et al.*, 2012). Citocinas pró inflamatórias, como resistina, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), secretadas pelo tecido adiposo, possuem papel importante na atividade osteoclástica, aumentando a reabsorção e suprimindo a formação óssea, contribuindo assim para o aparecimento da osteoporose (Kawai *et al.*, 2012). As células adiposas também secretam interleucina 8 (IL-8) e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1). Esta última parece ter papel importante no estímulo de diferenciação de células progenitoras em osteoclastos (Fuentes *et al.*, 2013).

Particularmente, existe grande interesse na descoberta dos mecanismos que ligam o peso corporal com a manutenção e o desenvolvimento de massa óssea. É bem conhecido que o peso se correlaciona positivamente com a DMO e diversos estudos têm mostrado que a perda de peso leva a redução de massa óssea (Reid, 2002; Nguyen *et al.*, 2005; Clark *et al.*, 2006). Neste contexto, a obesidade era considerada uma condição de proteção contra a osteoporose (Reid *et al.*, 1994). No entanto, diversos estudos publicados a partir de 2009 mostraram que a incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa e em homens idosos obesos é semelhante ou maior que em indivíduos com peso normal. Estes dados passaram a despertar grande interesse na investigação de um lado como a obesidade pode influenciar negativamente a resistência óssea e de outro lado alterações qualitativas ósseas que favorecem a ocorrência de fratura em indivíduos obesos apesar de massa óssea normal ou elevada. Por exemplo, existem estudos indicando que o tecido adiposo visceral (TAV) pode provocar efeitos deletérios na estrutura e força óssea, aumentando o risco de fraturas (Gilsanz *et al.*, 2009; Kremer e Gilsanz, 2015). Um estudo, onde foram avaliadas 15 adolescentes do sexo feminino, obesas, com idade entre 12 e 18 anos, mostrou que o TAV é um preditor negativo de DMO da coluna. Esta associação pode ser mediada por adipocinas, como a adiponectina e um estado inflamatório crônico (Russell *et al.*, 2010). Outro estudo com 68 mulheres obesas na pré-menopausa que avaliou o efeito da gordura abdominal sobre a DMO da coluna lombar,

mostrou uma associação inversa entre TAV e DMO, independente da idade e IMC (Bredella *et al.*, 2011). No entanto, outros estudos não verificaram associação negativa entre TAV e massa óssea em mulheres não diabéticas com ampla variação de IMC (Maciel *et al.*, 2017). Da mesma forma em indivíduos controles, obesos e com diabetes mellitus tipo 2 não foi observada associação entre TAV e massa óssea (De Araujo *et al.*, 2017).

Hormônios produzidos pelo tecido adiposo como a leptina e a adiponectina, além de participarem da regulação de diversos processos metabólicos, possuem ação importante no metabolismo ósseo. Os níveis séricos de leptina estão aumentados na obesidade e na resistência insulínica. Em camundongos a leptina atua no metabolismo ósseo através de 2 vias: por ação central, via Sistema Nervoso Simpático (SNS), inibindo a formação óssea e por ação periférica, estimulando a formação óssea (Greco *et al.*, 2016). O receptor de leptina é expresso em osteoblastos humanos, modulando sua proliferação e apoptose (Mpalaris *et al.*, 2016). Estudos *in vitro* têm revelado que a leptina pode estimular diretamente as células tronco mesenquimais da medula óssea a se diferenciarem em osteoblastos, inibindo sua diferenciação em adipócitos (Thomas *et al.*, 1999). Portanto, a leptina tem uma complexa ação sobre o tecido ósseo e seu efeito final sobre o esqueleto humano ainda não é completamente compreendida, pelo menos em parte, esta dificuldade se deve ao desenvolvimento de resistência à leptina que surge com o desenvolvimento da obesidade (Friedman e Halaas, 1998).

Os níveis séricos de adiponectina estão diminuídos na obesidade, ela possui propriedades anti-inflamatórias, anti-ateroscleróticas e atua na melhora da sensibilidade insulínica (Yamauchi *et al.*, 2001; Pajvani *et al.*, 2003; Kremer e Gilsanz, 2015; Mpalaris *et al.*, 2016).

Estudos recentes indicam que a adiponectina exerce complexa ação sobre o tecido ósseo, podendo ter funções antagônicas. Alguns estudos têm mostrado que a adiponectina aumenta a proliferação e diferenciação de osteoblastos, enquanto inibe a osteoclastogênese tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Jurimae *et al.*, 2005; Williams *et al.*, 2009). Lin e colaboradores (2014) sugeriram através de análises por varredura e PCR em tempo real, que o receptor de adiponectina AdipoR1 regula a diferenciação osteoblástica através da via de sinalização GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Catenina em camundongos (Lin *et al.*, 2014). Por outro lado, a adiponectina pode estimular uma via de sinalização em osteoblastos que bloqueia a proliferação e favorece a apoptose destas células. Esta sinalização é dependente da via fosfatidilinositol-3-kinase-FoxO1 (PI3K-FoxO1) que quando estimulada resulta em decréscimo da formação óssea e diminuição nos níveis de osteocalcina. Ao mesmo tempo essa ação pode ser mascarada,

porque a adiponectina também possui ação no sistema nervoso central (SNC), inibindo sua atividade simpática no osso e desse modo, aumentando a formação óssea. A adiponectina se opõe, em parte, à influência da leptina no SNS e às funções fisiológicas que esta regula (Kajimura *et al.*, 2013).

Alguns estudos em humanos evidenciam a hipótese de uma correlação negativa entre níveis circulantes de adiponectina e DMO, independente do estado menopausal e sexo (Biver *et al.*, 2011; Kanazawa, 2012). Além do mais, uma associação negativa entre níveis séricos de adiponectina e DMO foi observada em pacientes com Anorexia nervosa (AN) (Misra *et al.*, 2007). Vários estudos demonstram que os níveis séricos de adiponectina estão associados positivamente tanto com marcadores de formação quanto de reabsorção óssea (Kanazawa *et al.*, 2009). Outros estudos revelam que os osteoclastos são estimulados indiretamente pela adiponectina através do aumento da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e diminuição da expressão de osteoprotegerina (OPG) em osteoblastos, levando a uma aceleração do turnover ósseo. Esses resultados corroboram para o entendimento da associação negativa entre adiponectina e DMO que aparecem em alguns estudos com humanos (Luo *et al.*, 2006).

Como a leptina, a adiponectina também pode induzir a diferenciação das células tronco mesenquimais da medula óssea em osteoblastos (Kanazawa, 2012). Um estudo recente mostrou que os níveis de adiponectina medida diretamente na medula óssea foi significativamente menor em pacientes com osteoporose quando comparados ao grupo controle. Esse estudo sugere que a adiponectina produzida localmente no tecido ósseo é mais ativa e importante no processo de remodelação e ganho de massa óssea do que a presente na circulação sanguínea (Pino *et al.*, 2010).

## **1.6 Adiposidade da medula óssea e massa óssea**

Outro ponto que tem recebido grande interesse de diversos grupos de pesquisa é a relação que o aumento da adiposidade na medula óssea tem com o surgimento de osteoporose e como a interferência na atividade de adipogênese da medula óssea pode influenciar a microarquitetura e a resistência óssea, alterando em última instância o risco de fratura (Nuttall e Gimble, 2000).

O tecido adiposo da medula óssea (TAMO) constitui um depósito de gordura particular e com algumas características diferentes do tecido adiposo branco e marrom. Diferentemente desses tecidos, está localizado dentro do osso, fazendo interações no



microambiente ósseo e contém um grande vacúolo de triglicerídeos formado por ácidos graxos que podem ser saturados, mono ou poli-insaturados (Griffith *et al.*, 2009).

O papel que a adiposidade da medula óssea exerce sobre o desenvolvimento e a manutenção da massa óssea é complexo e apenas parcialmente compreendido. A adiposidade da medula óssea aumenta a partir do nascimento, período em que o desenvolvimento da massa óssea está em curso (Fazeli *et al.*, 2012). Nesta fase, é possível que o tecido adiposo da medula óssea funcione predominantemente como provedor de energia para remodelação óssea (Kawai e Rosen, 2010). Durante o processo de envelhecimento há uma acentuação no acúmulo de adiposidade da medula óssea, sendo aproximadamente igual a 20,5% na segunda e terceira décadas de vida crescendo para 49,4% na oitava e nona décadas (Hardouin *et al.*, 2014). Nesta fase da vida, é possível que o tecido adiposo da medula óssea tenha papel inibidor da formação óssea. Portanto, a relação entre o tecido adiposo da medula e o osso é complexa e possivelmente depende da circunstância (Campos *et al.*, 2012).

Na medula óssea osteoblastos e adipócitos compartilham origem comum de uma mesma célula tronco mesenquimal. Assim, o aumento da diferenciação no sentido de uma célula pode ocorrer em detrimento da outra. A ativação da via Wnt/ $\beta$ -catenina e aumento dos fatores de transcrição como Runx2, osterix e Msx2 sinalizam para a osteoblastogênese (Paccou *et al.*, 2015). Por outro lado, a diferenciação em adipócitos requer a expressão de proteínas ligantes ao amplificador CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) e do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ) (Sadie-Van Gijzen *et al.*, 2013).

Estudos mostram que no processo de envelhecimento há aumento da expressão de PPAR $\gamma$  em células tronco mesenquimais da medula óssea, fator essencial de estímulo da adipogênese. Kugel e colaboradores (2001) mostraram que a adiposidade da medula aumenta com a idade em ambos os sexos, porém homens com idade entre 20 a 60 anos possuem uma adiposidade 6 a 10 % maior que as mulheres com idades pareadas (Kugel *et al.*, 2001).

Em outras situações também associadas à osteoporose, como a menopausa, imobilidade, perda de peso, AN e o uso de glicocorticóide, também ocorre aumento de adiposidade na medula óssea (Rosen e Bouxsein, 2006; Bredella *et al.*, 2015). Nesta linha de investigação, chama atenção dados obtidos em pacientes com AN, uma condição clínica composta por diversas alterações hormonais, metabólicas e psiquiátricas, mas que é marcada pela perda de peso. A escassez de tecido adiposo periférico contrasta com o aumento de adipócitos na medula óssea (Bredella *et al.*, 2009). Esse é um padrão de comportamento único e restrito ao tecido adiposo da medula óssea. Enquanto o tecido adiposo branco diminui na perda de peso e na restrição calórica, o da medula se expande, indicando que o tecido adiposo

da medula óssea é adaptativamente diferente a mudanças nutricionais em relação a outros subtipos de tecido adiposo (Fazeli *et al.*, 2012).

Recentemente, pesquisadores têm investigado a composição lipídica do tecido adiposo da medula óssea e sua relação com aumento do risco de fratura. Os componentes da gordura presente na medula óssea, como os lipídeos saturados (LS) e insaturados (LI) podem servir como biomarcadores da resistência óssea (Bredella *et al.*, 2014). Patsch e colaboradores mostraram que pacientes diabéticos com fratura possuem menores níveis de lipídeos insaturados e maiores níveis de lipídeos saturados na medula óssea (Patsch *et al.*, 2013). Essa característica também tem sido evidenciada em outra condição clínica como na osteoporose (Yeung *et al.*, 2005). A avaliação da adiposidade da medula e da sua composição lipídica por meio de técnicas não invasivas como a espectroscopia por ressonância magnética pode ser um parâmetro promissor para prever risco de fratura e que pode complementar os resultados obtidos pelo DXA.

Portanto existe grande interesse em se estudar melhor a relação que a distribuição de gordura tem sobre o tecido ósseo. Embora estudos anteriores tenham verificado que pacientes com SIC apresentam prejuízo da massa óssea, não existem dados na literatura sobre a relação que o TAV, tecido adiposo subcutâneo (TAS), lipídeos intra-hepáticos (LIH) e a adiposidade da medula óssea têm sobre a massa óssea desses pacientes.

### **1.7 O papel das incretinas e grelina no metabolismo ósseo**

O trato gastrointestinal tem importante papel no processamento de nutrientes, permitindo o aproveitamento de fonte exógena de energia. Nos últimos anos, outras funções do tubo digestório foram reconhecidas e hoje está demonstrado que este órgão tem ativa participação no controle do apetite e na secreção de hormônios e fatores de crescimento moduladores do metabolismo energético (Bewick, 2012). Por exemplo, a ingestão de glicose é muito mais eficiente na estimulação de secreção de insulina que a administração endovenosa desta hexose (Elrick *et al.*, 1964). Isso ocorre porque alguns minutos após a ingestão de glicose, esta provoca o aumento da produção de incretinas [GLP1 e GIP (polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose)] pelas células intestinais, estimulando assim a secreção de insulina. As incretinas são responsáveis por aproximadamente 50 a 70 % do total de insulina secretada após a administração oral de glicose (Baggio e Drucker, 2007; Phillips e Prins, 2011).

O interesse no estudo do papel fisiológico das incretinas foi inicialmente direcionado para seus efeitos no metabolismo de glicose, porém, estudos mais recentes têm demonstrado que estas moléculas podem ter um papel mais amplo, podendo influenciar inclusive o metabolismo ósseo (Ceccarelli *et al.*, 2013). A mudança no turnover ósseo em resposta à ingestão de nutrientes é parte de um sistema projetado para se adaptar às mudanças na absorção de energia e nutrientes. Em momentos de excesso de energia e de nutrientes, o organismo se mobiliza a favor da formação óssea, enquanto que em momentos de insuficiência de energia e de nutrientes, a reabsorção óssea aumenta. Um ou mais hormônios, liberados pelo intestino durante a ingestão de nutrientes, podem fazer a integração dessas vias metabólicas com o turnover ósseo. Em particular, GLP1, GIP e possivelmente o peptídeo 2 tipo glucagon (GLP2) podem desempenhar esse importante papel de ligação entre a ingestão de nutrientes, supressão da reabsorção óssea e estimulação da formação óssea (Gilbert e Pratley, 2015). Nesse contexto, tem-se atribuído também a grelina, um hormônio orexígeno do trato gastrointestinal, importante papel no metabolismo ósseo. Estudos *in vitro* têm mostrado a possível ação desse peptídeo na diferenciação e proliferação de células osteoblásticas em cultura (Maksud *et al.*, 2017).

O GLP1 é um hormônio produzido pelas células L do íleo distal e cólon em resposta a alimentação, principalmente após a detecção de carboidratos simples no lúmen intestinal (Deacon e Ahren, 2011). Ele é conhecido por reduzir o apetite e ser um inibidor altamente potente do esvaziamento gástrico, regulando o trânsito intestinal proximal. Além de estimular a secreção de insulina, o GLP1 inibe a secreção de glucagon e age também no controle do peso corporal (Kazafeos, 2011).

Agonistas do receptor de GLP1 como Exenatida e Liraglutida, análogos de GLP2 como a Teduglutida e inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4), enzima que inativa rapidamente o GLP1 e o GIP após sua secreção pelo intestino, têm sido usados como uma terapia alternativa para estímulo da secreção de insulina em pacientes com diabetes mellitus (Kazafeos, 2011; Mutanen e Pakarinen, 2017). Existem dados que indicam que estas moléculas podem direta ou indiretamente ter ação sobre o metabolismo ósseo, estimulando a osteoblastogênese e inibindo a osteoclastogênese (Ceccarelli *et al.*, 2013). Essas moléculas também têm sido utilizadas no tratamento de pacientes com SIC, diminuindo a utilização da NP no suporte nutricional por longos períodos. Kunkel e colaboradores (2011) avaliaram o efeito da Exenatida em 5 pacientes com SIC com menos de 90 cm de intestino delgado e desses 5 pacientes 4 tinham cólon em continuidade. Os autores observaram após 1 mês diminuição da frequência das evacuações e que foi possível interromper o suporte com NP em

3 dos 5 pacientes, mostrando melhora na adaptação intestinal desses pacientes (Kunkel *et al.*, 2011).

Um estudo recente mostrou que GLP1 não exerce efeito direto na diferenciação de osteoblastos, já que o GLP1R não é expresso em osteoblastos primários, mas em osteoblastos imaturos. Porém, ele é expresso em células tronco mesenquimais da medula óssea. Culturas de células tronco mesenquimais tratadas com exendina-4 (Ex-4), um agonista de GLP1, aumentaram a expressão de genes e proteínas relacionadas com a diferenciação em osteoblastos e diminuíram a expressão de PPAR $\gamma$  (Meng *et al.*, 2016).

Outra incretina de grande interesse para estudo é o GIP, que é produzido pelas células K intestinais, as quais estão presentes no duodeno e no jejuno proximal. As primeiras funções atribuídas ao GIP foram as de estímulo da secreção e da biossíntese de insulina e de promoção de estoque de energia. Ele é liberado essencialmente após ingestão de glicose e gordura, sendo esta a maior estimuladora de GIP em humanos. Possui ação protetora sobre as células  $\beta$  pancreáticas, estimulando sua proliferação e diminuindo sua apoptose. Não há relatos de que GIP afete a secreção de glucagon e o consumo alimentar em estudos com seres humanos. Estudos têm mostrado que GIP exerce efeitos diretos no tecido adiposo, agindo no metabolismo de lipídeos, aumentando o clearance plasmático de triglicerídeos, aumentando a atividade da lipase lipoprotéica e promovendo depósitos de gordura em roedores (Mabilleau, 2017). Porém não há nada evidente na relação de GIP e adiposidade em humanos (Baggio e Drucker, 2007; Deacon e Ahren, 2011).

Mais recentemente, foi descrito que este peptídeo intestinal possui ação no metabolismo ósseo. Ele pode desempenhar o papel de aumentar a formação óssea por estimular de um lado a proliferação de osteoblastos e de outro inibir a apoptose destas células (Wee e Baldock, 2014; Gilbert e Pratley, 2015). Receptores de GIP (GIPR) são encontrados tanto em osteoblastos quanto em osteoclastos e é possível que a ativação desses receptores possa não só estimular a formação óssea como também inibir a reabsorção óssea (Wu *et al.*, 2016). Existem dados indicando que o GIP aumenta a expressão do colágeno tipo 1 e a atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos (Bollag *et al.*, 2000). Mieczkowska e colaboradores (2013) mostraram que camundongos com deleção do gene do receptor de GIP (GIPR KO) apresentam aumento do diâmetro da medula óssea, redução da espessura cortical óssea e diminuição da resistência óssea quando submetido a teste biomecânico (Mieczkowska *et al.*, 2013). Os dados são escassos quanto a investigação clínica sobre o papel osteometabólico do GIP (Wu *et al.*, 2016).

A grelina é secretada no estômago e é considerada uma antagonista endógena da leptina, estimulando o apetite. Ela aumenta a motilidade gastrointestinal, regula o metabolismo da glicose e possui ação anti-inflamatória e cardioprotetora. É outro hormônio que possui ação no metabolismo ósseo, possivelmente estimulando a reabsorção óssea que ocorre naturalmente em períodos de jejum (Mpalaris *et al.*, 2016). O receptor de grelina está expresso em linhagem de células osteoblásticas e osteoclasticas e é fracamente expresso na medula óssea. A grelina também modula a diferenciação e a função dos osteoblastos *in vitro* (Greco *et al.*, 2016), exercendo um efeito anabólico no osso e possuindo uma correlação positiva com a densidade do osso trabecular (Napoli *et al.*, 2011).

Existem dados bastante escassos na literatura sobre a influência dos hormônios intestinais no processo de perda de massa óssea que se instala em humanos e não existe na literatura estudos que avaliaram a relação desses hormônios com a perda de massa óssea que se instala em pacientes com SIC. Tendo em vista, que na SIC existe grande prejuízo da DMO e que estes pacientes estão expostos a maior risco de fraturas, é importante que se avalie o papel dos hormônios gastrointestinais na doença óssea que surge nestes pacientes.

***JUSTIFICATIVA***

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

O alto risco de desenvolvimento de doença osteometabólica em pacientes com SIC pode estar associado ao estado mal absorptivo. No entanto, é possível que outros fatores tenham papel significativo no processo que leva ao surgimento de doença óssea nestes indivíduos.

Diante de tal condição, são necessários novos estudos para que se entenda melhor os diversos mecanismos que afetam o esqueleto de pacientes com SIC. Além do impacto da má absorção, outros fatores como alterações hormonais e de composição corporal devem ser considerados. Não existem dados na literatura que mostraram associação entre a distribuição de gordura e a massa óssea de pacientes com SIC. Também não há na literatura estudos que avaliaram a relação entre os hormônios gastrointestinais e adiposidade da medula óssea com a DMO nesses pacientes. Do mesmo modo, não se encontram na literatura dados sobre a relação entre os hormônios gastrointestinais e adiposidade da medula óssea na SIC.

## ***OBJETIVOS***

---



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar prospectivamente o impacto da SIC sobre a massa óssea e a relação da DMO com o TAMO, suas frações de lipídeos (LS e LI), com a composição corporal (peso, IMC e massa magra/muscular), tecidos adiposos (TAS, TAV e LIH), bem como com os hormônios gastrointestinais GIP, GLP1, grelina e com as adipocinas (leptina e adiponectina). Tem-se também como objetivo avaliar a relação entre as incretinas (GIP e GLP1) e grelina com o TAMO e adipocinas (leptina e adiponectina) com a distribuição de gordura corporal (TAS, TAV, LIH e % de gordura corporal total), inclusive com o TAMO.

#### 3.2 Objetivos Específicos

Avaliar prospectivamente os parâmetros bioquímicos ósseos [cálcio total e corrigido, fósforo inorgânico, osteocalcina, telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1 (CTX), PTH, 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D)], metabólicos [fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), albumina, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, leptina e adiponectina] e as dosagens séricas de GIP, GLP1 e grelina dos pacientes com SIC e comparar seus valores com os observados em indivíduos controles, pareados por sexo, altura e idade.

Avaliar prospectivamente a DMO por absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) em coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, quadril total e 1/3 do antebraço de pacientes com SIC. Os valores da DMO dos pacientes com SIC serão também comparados com os obtidos em indivíduos controles, pareados por sexo, altura e idade.

Avaliar prospectivamente o TAMO e suas frações LS e LI de pacientes com SIC e comparar seus valores com os achados em indivíduos controles, pareados por sexo, altura e idade.

Avaliar prospectivamente o TAS, TAV e LIH de pacientes com SIC e comparar seus valores com os achados em indivíduos controles, pareados por sexo, altura e idade.

Verificar se há correlação e associação entre as incretinas (GIP e GLP1), grelina, adipocinas (leptina e adiponectina), composição corporal (peso, IMC, massa

magra/muscular), tecidos adiposos [TAS, TAV, LIH, TAMO e suas frações (LS e LI)] com as medidas de massa óssea.

Verificar se há correlação e associação entre as incretinas (GIP e GLP1) e grelina com o TAMO e adipocinas (leptina e adiponectina) com a distribuição de gordura corporal (TAS, TAV, LIH e % de gordura corporal total), inclusive com o TAMO.

## ***MATERIAIS E MÉTODOS***

---

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo e casuística

O protocolo desse estudo foi submetido à avaliação e foi aprovado pelo comitê de ética de estudo em seres humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) (Processo HCRP nº 664/2014). Trata-se de um estudo observacional prospectivo constituído por indivíduos com SIC em seguimento no Ambulatório de Nutrologia e na Unidade Metabólica do HC-FMRP-USP. Um grupo controle foi formado por indivíduos, os quais foram pareados quanto ao sexo, altura e idade com os pacientes com diagnóstico de SIC. Os indivíduos interessados em participar do estudo foram minuciosamente informados sobre os objetivos da pesquisa, possíveis desconfortos e riscos envolvidos em cada um dos procedimentos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram informados sobre todos os procedimentos a que foram submetidos.

O presente estudo foi realizado no HC-FMRP-USP e composto por dois grupos experimentais: a) o grupo controle (GC) e b) o grupo de pacientes com SIC, o qual foi avaliado em 2 ocasiões com intervalo de 1 ano entre as análises, sendo denominados SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>. O SIC<sub>0</sub> foi composto por 14 indivíduos e o SIC<sub>1</sub> por 11 indivíduos. Dentre os 14 indivíduos do SIC<sub>0</sub>, 3 indivíduos não fizeram parte da segunda análise, pois um foi a óbito, uma engravidou e o outro não realizou os exames necessários.

### 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados os seguintes pontos para exclusão dos voluntários dos dois grupos: a não concordância em participar do estudo, uso de esteróides, uso de medicações que alteram o metabolismo mineral e ósseo (glicocorticóides e anticonvulsivantes, bisfosfonatos, raloxifeno, calcitonina, teriparatida), tabagismo atual e o alcoolismo. Além disto, foram excluídos os indivíduos com história pessoal e familiar de doenças osteometabólicas e os que apresentavam outras doenças concomitantes que pudessem alterar o metabolismo do cálcio (doença hepática, renal, tireoidiana ou paratireoidiana). No grupo SIC, não foram excluídos os indivíduos com suplementação de cálcio e vitamina D, os quais fazem parte do protocolo de tratamento nutricional destes pacientes.

Prontuários médicos da Divisão de Nutrologia do HC-FMRP-USP foram revisados e selecionados 23 pacientes com diagnóstico de SIC. Dentre esses 23 pacientes, 9 não se encaixaram nos critérios para participar do estudo e os 14 pacientes que entraram nos critérios de investigação do estudo aceitaram a participar do protocolo experimental. Os indivíduos do GC foram selecionados da comunidade através de cartazes, propagandas online e espontaneamente aceitaram o convite para participar da investigação clínica.

### 4.3 Características dos pacientes com SIC

Os pacientes com SIC que realizaram a enterectomia possuíam os seguintes diagnósticos previamente à cirurgia de ressecção intestinal: isquemia mesentérica (n = 7), complicações abdominais pós-cirúrgicas (n = 4) (causas: obstrução intestinal pós remoção do útero, apendicectomia com evolução para obstrução intestinal, cirurgia de endometriose por laparoscopia com perfuração de alça do intestino delgado e fistulização e apendicectomia com evolução complicada e fistulização), doença de Crohn (n = 1), volvo intestinal (n = 1) e anomalia intestinal congênita, como intussuscepção intestinal congênita (n = 1).

O tipo de cirurgia a que esses pacientes foram submetidos: a) jejunostomia (n = 2), com um indivíduo possuindo apenas 30 cm e outro apenas 60 cm de jejuno remanescente ou residual; b) anastomose jejunoileal (n = 2), possuindo uma porção do íleo (um indivíduo com 40 cm e outro com 90 cm de íleo remanescente) com válvula ileocecal e cólon intacto; c) anastomose jejunocólica (n = 10) (todos sem válvula ileocecal, 5 com partes do cólon e 5 com cólon intacto). Metade dos pacientes com SIC apresentavam cólon intacto (n = 7).

A média de tempo de diagnóstico dos pacientes com SIC foi de 6,5 anos (mínimo 1 ano e máximo 22 anos), a média de tamanho do intestino delgado remanescente ou residual foi de 59 cm (mínimo 10 cm e máximo 130 cm) e a média de tempo de trânsito intestinal foi de 16 min (mínimo 2 min e máximo 60 min). Seis meses após a enterectomia todos os pacientes com SIC perderam peso. A média de perda de peso nesse período foi de 17,4 Kg (mínimo 7 Kg e máximo 39 Kg), representando uma porcentagem de perda de peso de 25,8 % (mínima 10,9 e máxima 49,4 %). Considerando o peso habitual dos pacientes com diagnóstico de SIC antes da ressecção intestinal e o peso atual (ao longo de 1 ano do estudo), apenas 2 pacientes recuperaram o peso habitual pré cirúrgico, ganhando ainda uma média de 3,4 Kg acima do peso habitual. Os demais pacientes mantiveram a perda de peso pós cirurgia, sendo a média de perda de peso igual a 13,6 Kg (mínimo 0,5 Kg e máximo 32,6 Kg).

Todos os pacientes com SIC foram submetidos a NP após a enterectomia e entre os 14 pacientes avaliados na primeira análise, metade ainda continuam com esse suporte nutricional como complemento da nutrição por via oral. Dos 11 pacientes avaliados na segunda análise, 5 ainda continuam em NP. O tempo médio de permanência desses pacientes em NP é de 3,5 anos.

#### 4.4 Dosagens dos exames bioquímicos

A coleta de sangue foi realizada pela manhã entre 8 e 9 horas com os indivíduos em jejum de 12 horas. Foram colhidos 30 ml de sangue para determinação de cálcio total, fósforo inorgânico, albumina, fosfatase alcalina, TGO, TGP, 25(OH)D, IGF1, PTH, osteocalcina, CTX, GIP total, GLP1 total, grelina, leptina, adiponectina, colesterol total, triglicerídeos e HDL-colesterol.

As dosagens bioquímicas de cálcio total, fosforo inorgânico, albumina, fosfatase alcalina, TGO, TGP, colesterol total, triglicerídeos e HDL-colesterol foram realizadas no mesmo dia da coleta, no Laboratório Central do HC-FMRP-USP em aparelho analisador bioquímico automático (CT 600 i, Wiener lab, Buenos Aires, Argentina). Para a análise dos demais parâmetros [25(OH)D, PTH, IGF1, CTX, osteocalcina, adiponectina, GIP total, GLP1 total, grelina e leptina] as amostras de sangue de cada voluntário foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos e o soro foi alíquotado em tubos tipo Eppendorf de 500 µL e armazenados a -80°C até o dia da realização dos ensaios bioquímicos.

As dosagens de 25(OH)D (Liaison, DiaSorin, Saluggia VC, Italy), PTH (Immulate I, Siemens, Los Angeles, CA, USA) e IGF1 (Immulate 2000 Siemens, Los Angeles, CA, USA) foram realizadas por quimioluminescência em analisador automático. O CTX foi analisado por eletroquimioluminescência em aparelho analisador automático (Cobas E 411, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland).

As concentrações séricas de osteocalcina (HOST-EASIA Diasource, Louvain-la-Neuve, Belgium) foram dosadas pela técnica de enzima imunoensaio, apresentando coeficiente de variação (CV) intraensaio de 3,74 % e CV interensaio de 1,65 %. Os níveis séricos de adiponectina (Millipore, St. Charles, Missouri, USA) também foram dosados pela técnica de enzima imunoensaio, apresentando CV intraensaio de 5,6 % e CV interensaio de 2,87 %.

Os níveis séricos de GIP total, GLP1 total, grelina e leptina foram determinados usando o MILLIPLEX® MAP Kit - Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel (EMD

Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). Os dados da curva padrão ( $R^2$ ) para a avaliação desses 4 parâmetros simultaneamente variou de 0,94 a 0,99 e coeficiente ajustado de determinação múltipla para os 4 parâmetros teve uma variação de 0,9 a 0,99.

Foram medidos os níveis séricos de GIP e GLP1 totais devido a maior confiabilidade dos ensaios comerciais disponíveis, bem como a maior relevância clínica dessas medidas em comparação com a determinação dos seus metabólitos ativos (Deacon e Holst, 2009).

#### **4.5 Densitometria óssea por absorção de raios-x de dupla energia (DXA)**

Os voluntários foram submetidos a exame de densitometria óssea para as medidas da DMO em coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, quadril total e 1/3 do antebraço. A densitometria óssea de corpo total foi realizada para a obtenção da quantidade de gordura corporal total - % de gordura corporal total. Os resultados das DMO foram expressos em  $g/cm^2$  e T-score. Foi utilizado um aparelho da marca Hologic (Discovery Wi, QDR series, Waltham, MA, USA). O erro de precisão foi de 0,87 %, 1,84 %, 1,46 %, 1,99 % e 0,98%, respectivamente, para coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, quadril total, 1/3 do antebraço e corpo total. Os exames de densitometria óssea foram realizados no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP.

#### **4.6 Ressonância Magnética (RM)**

##### **4.6.1 Protocolo de aquisição de imagens da coluna – espectroscopia de prótons ( $^1H$ MRS)**

Os voluntários foram submetidos também a exames de RM de coluna e abdômen. Todos os exames foram feitos em aparelho de 1,5 Tesla (Philips Medical System; modelo ACHIEVA).

Para quantificação de gordura na região da coluna lombar se utilizou uma bobina phased-array. As imagens obtidas são pesadas em T1 do tipo gradiente de eco com dois valores de tempo ao eco, em fase ( $TE = 4,6$  ms) e fora de fase ( $TE = 2,3$  ms). Outros parâmetros são  $TR = 300$  ms, 15 cortes sagitais de 4 mm de espessura. Estas imagens são utilizadas para fazer um mapa de fração de gordura e como localizadoras para a espectroscopia; a duração é de 1 minuto.

Na técnica  $^1H$  MRS foi usado um voxel de  $1,5 \times 1,5 \times 1,5$   $cm^3$  posicionado sobre o corpo vertebral de L3, técnica PRESS com 8 medidas, sem supressão do sinal da água,  $TR = 2000$  ms e múltiplos valores de  $TE = 40/60/80$  ms. O erro de precisão foi de 4,5 %. Os dados

foram processados com o software LC model e foi calculada a fração de gordura, a partir da área embaixo da curva do sinal na região de 1,2 – 1,5 ppm, relacionada com a concentração de água e gordura (Hatipoglu *et al.*, 2007); a duração é de 1 minuto. Os picos nas regiões de 0,9 e 1,3 ppm são correspondentes à fração saturada do TAMO – lipídeos saturados (LS), os picos na região de 5,3 ppm correspondem à fração insaturada do TAMO – lipídeos insaturados (LI) e o pico de 2,3 ppm corresponde ao lipídio residual (LR), que é uma mistura de lipídeos saturados e insaturados que não é possível diferenciar (figura 1).

O valor relatado no presente estudo para o TAMO (%) é a fração de gordura total  $(LS + LI + LR) / [(LS + LI + LR) + \text{água}] \times 100$  (picos nas regiões de 0,9; 1,3; 2,3 e 5,3 ppm), sendo a concentração de água (pico na região de 4,7 ppm) igualmente corrigida ante o efeito de relaxação transversal. O cálculo para os lipídeos saturados (LS) e insaturados (LI) do TAMO foi feito da seguinte forma:  $LS (\%) = [(LS) / (LS + LI + LR + \text{água})] \times 100$  e  $LI (\%) = [(LI) / (LS + LI + LR + \text{água})] \times 100$ , como descrito anteriormente (Maciel *et al.*, 2017).

As imagens pesadas em difusão foram adquiridas usando uma sequência spin eco combinada com uma sequência eco planar de disparo único (TR/TE = 8000/70 ms), sendo considerado três valores de  $b = 0,500, 1000 \text{ s/mm}^2$  nas três direções principais.

#### 4.6.2 Protocolo de aquisição de imagens de RM de abdômen

Foram obtidas as seguintes sequências: sequência pesada em T2, plano coronal, turbo-spin-eco (TSE) com supressão da respiração (TR = 737 mseg, TE = 80 mseg, flip angle = 90°, eco-train-length = 121, espessura de corte = 6mm, gap = 8%, 30 cortes em 22-segundos de supressão da respiração) utilizada como localizador; sequência pesada em T1 no plano axial, duplo-eco, em-fase (TE = 4,6 mseg) e fora-de-fase (TE = 2,3 mseg), com supressão da respiração, spoiled gradient echo (SGE) (TR = 111 mseg, flip angle = 80°, espessura de corte = 6mm, gap = 7%, 30 cortes para cada eco, em 29 segundos de supressão da respiração), com aquisições no abdômen superior incluindo o fígado e no abdômen inferior com centro na região umbilical.

A análise de TAS, TAV e LIH foi realizada no software Display (rain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute). Para análise de TAS e TAV foi utilizado o corte axial ao nível da região umbilical obtido na sequência T1, com realização de segmentação manual da adiposidade subcutânea e visceral, com obtenção da área em  $\text{mm}^2$ . O cálculo da quantidade de gordura nestas áreas foi feito pela obtenção do número e do tamanho dos voxels (mm) segmentados (figura 2).



Para análise da fração de gordura hepática foi selecionada a região central com melhor posicionamento do fígado, sendo delimitadas quatro regiões de interesse (ROI) no tamanho  $10 \text{ mm}^2$ , nos segmentos VI/VII, V/VIII, IV e II/III. Os quatro ROIs foram posicionados evitando grandes vasos intra-hepáticos. O cálculo da fração de gordura hepática foi feito utilizando-se a média das 4 medidas e seguiu a fórmula descrita por Fishbein e colaboradores (2005) =  $(I_{\text{Sem-fase}} - I_{\text{fora-de-fase}}) / 2I_{\text{Sem-fase}}$ , onde valores acima de 9% foram considerados como infiltração gordurosa hepática (Fishbein *et al.*, 2005) (figura 3).

Os exames de ressonância magnética foram realizados no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP, com a colaboração dos Profs. Drs. Marcello Henrique Nogueira Barbosa, Jorge Elias Junior e Carlos Ernesto Garrido Salmon.

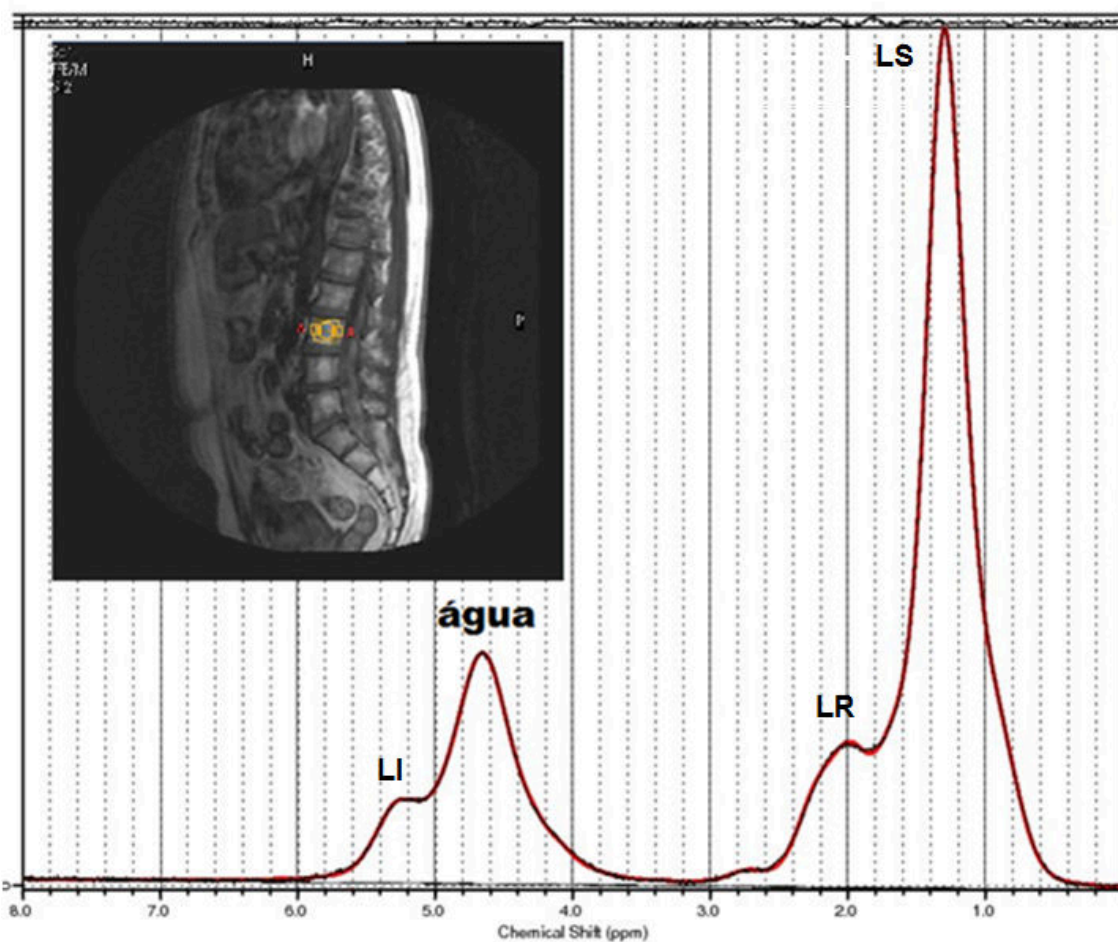


Figura 1 - Voxel no centro do corpo vertebral L3 (em laranja) com espectroscopia (no alto, à esquerda) e respectivo espectro da medula óssea vertebral com os 4 picos distintos (da esquerda para a direita): lipídeos insaturados (LI) do tecido adiposo da medula óssea (TAMO), pico da água, lipídio residual (LR) e lipídeos saturados (LS) do TAMO. As áreas sob a curva evidenciam as concentrações de água e dos tipos de gordura na vértebra. Imagem de um participante do estudo obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP.

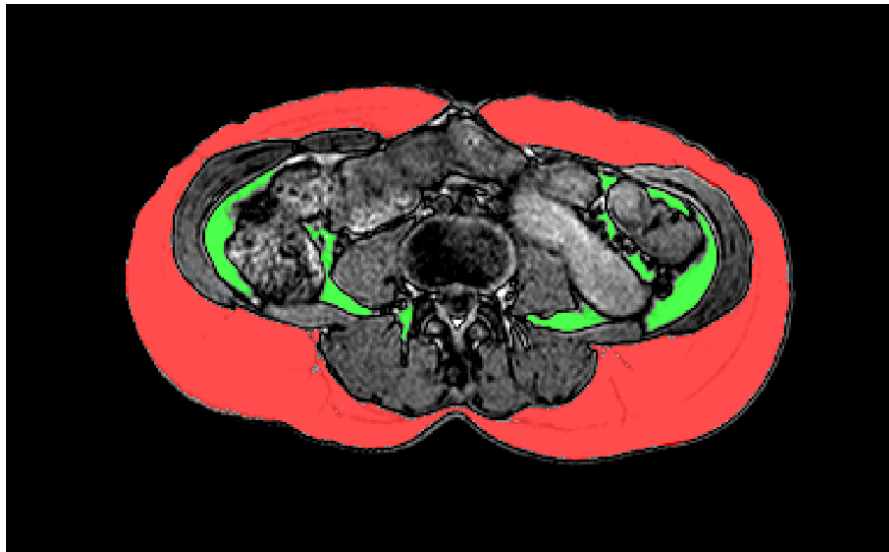


Figura 2 - Corte transversal da ressonância magnética (RM) de abdômen. A área hachurada em vermelho foi usada para cálculo de adiposidade subcutânea e a área hachurada em verde foi usada para cálculo de adiposidade visceral. Imagem de um participante do estudo do grupo SIC obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP



Figura 3 - Regiões de interesse selecionadas em imagem de ressonância magnética (RM) de abdômen para cálculo de gordura hepática. Imagem de um participante do estudo obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP.

#### 4.7 Análise Estatística

Todas as análises foram processadas no software estatístico SAS 9.4 (SAS Institute Inc., SAS/STAT User's Guide, Version 9.4, Cary, NC: SAS Institute INC., 2013) e os gráficos foram construídos no software estatístico R 3.3.2.

Para comparação entre as variáveis avaliadas nos 2 períodos de tempo do grupo SIC e grupo controle foi utilizado o modelo linear de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos) e os valores das variáveis foram apresentadas em média  $\pm$  desvio padrão (DP), valor mínimo, mediana e valor máximo.

Foi utilizada a correlação de Spearman para avaliar correlações entre as variáveis de interesse do estudo e o modelo de regressão linear múltipla para encontrar uma possível associação entre uma variável independente contínua e uma determinada variável dependente/resposta contínua. O modelo de regressão linear múltipla foi ajustado pelas variáveis IMC e idade, consideradas como covariáveis do modelo. Foi fixado o nível de significância  $\alpha = 0,05$  para todas as análises.

## ***RESULTADOS***

---

## 5 RESULTADOS

As características clínicas dos indivíduos estão apresentadas na Tabela 1. Os grupos foram adequadamente pareados quanto ao sexo, altura e idade. As taxas de mulheres na pós-menopausa foram semelhantes entre os grupos: GC (66,7 %) e grupo SIC (71,4 %). O peso do SIC<sub>0</sub> foi menor que do GC, não houve diferença significativa entre o peso do SIC<sub>1</sub> e GC e nem entre o grupo SIC ao longo do estudo. Não houve diferença no IMC entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização dos grupos (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	n (Sexo)	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo
Idade (anos)	GC	18 (9M:9F)	52,4 ± 12	23	56	66
	SIC <sub>0</sub>	14 (7M:7F)	48,6 ± 14	22	53	66
	SIC <sub>1</sub>	11 (6M:5F)	53,4 ± 11	26	56	67
Estatura (m)	GC	18 (9M:9F)	1,67 ± 0,07	1,52	1,67	1,76
	SIC <sub>0</sub>	14 (7M:7F)	1,64 ± 0,08	1,52	1,61	1,76
	SIC <sub>1</sub>	11 (6M:5F)	1,64 ± 0,07	1,52	1,61	1,74
Peso (Kg)	GC	18 (9M:9F)	64,2 ± 7	53	63	78
	SIC <sub>0</sub>	14 (7M:7F)	54,7 ± 13*	24	55,3	75
	SIC <sub>1</sub>	11 (6M:5F)	60 ± 13	37,4	56,2	78
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	GC	18 (9M:9F)	23 ± 2	19	23,6	25,1
	SIC <sub>0</sub>	14 (7M:7F)	20,4 ± 5	10,2	20,4	30
	SIC <sub>1</sub>	11 (6M:5F)	22,4 ± 5	16,3	20,6	30,5

\* significa que SIC<sub>0</sub> < GC, p < 0,05

n: número de indivíduos em cada grupo; GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; IMC: índice de massa corporal.

A descrição e comparação dos resultados dos exames bioquímicos nos grupos avaliados estão descritos na Tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a albumina (Tabela 2). O grupo SIC, nos dois períodos avaliados, apresentou valores de cálcio sérico (total e corrigido) menores que o GC e não houve diferença entre SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub> ao longo de 1 ano.

Não ocorreu diferença significativa com relação ao fósforo inorgânico entre os grupos SIC e GC, porém a concentração sérica do fósforo inorgânico do SIC<sub>1</sub> foi menor quando comparado ao SIC<sub>0</sub> (Tabela 2).

Com relação a fosfatase alcalina, TGO e TGP os resultados do grupo SIC nos dois períodos avaliados foram maiores que os do GC, porém a fosfatase alcalina do grupo SIC<sub>1</sub> foi menor que a do SIC<sub>0</sub>. As taxas de TGO e TGP do grupo SIC não variaram ao longo do estudo (Tabela 2).

As concentrações séricas de lipídeos do grupo SIC foram menores quando comparadas ao GC para colesterol total e HDL-colesterol, não observando diferença significativa entre o grupo SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>. Não houve diferença significativa com relação aos triglicerídeos entre os grupos avaliados ao longo de 1 ano (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição e comparação dos resultados dos exames bioquímicos nos grupos avaliados (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Valores normais de referência
Albumina (g/dL)	GC	4,4 ± 0,2	3,9	4,4	4,8	3,5 – 4,8
	SIC <sub>0</sub>	4 ± 0,6	2,7	4,1	4,5	
	SIC <sub>1</sub>	4 ± 0,5	3	4,1	4,6	
Cálcio total (mg/dL)	GC	9,8 ± 0,4	9,1	9,9	10,5	8,5 – 10,5
	SIC <sub>0</sub>	9,2 ± 0,66*	8	9,3	10,3	
	SIC <sub>1</sub>	9,2 ± 0,7**	8	9,6	10	
Cálcio corrigido (mg/dL)	GC	9,5 ± 0,4	8,8	9,6	10	8,5 – 10,5
	SIC <sub>0</sub>	9,2 ± 0,38*	8	9,3	10,3	
	SIC <sub>1</sub>	9,2 ± 0,43**	8,2	9,3	9,5	
Fósforo inorgânico (mg/dL)	GC	3,3 ± 0,7	2,2	3,5	4,5	2,5 – 5,6
	SIC <sub>0</sub>	3,8 ± 0,6	3	3,6	5,2	
	SIC <sub>1</sub>	3,2 ± 0,8Δ	1,8	3,2	4,2	
Fosfatase alcalina (U/L)	GC	168,7 ± 51	92	168	295	65 – 300
	SIC <sub>0</sub>	290,5 ± 122#	137	257	576	
	SIC <sub>1</sub>	255,5 ± 120,5###Δ	117	226	563	
TGO (U/L)	GC	22 ± 4,5	15,7	22	31,7	Até 38
	SIC <sub>0</sub>	31,3 ± 9,6#	14,7	32,4	49	
	SIC <sub>1</sub>	30,8 ± 13###	14	31,3	53,7	
TGP (U/L)	GC	21,2 ± 10,4	9	17,5	47,4	Até 41
	SIC <sub>0</sub>	41 ± 21#	19,2	32,6	90	
	SIC <sub>1</sub>	42 ± 22##	16	42,3	80	
Colesterol total (mg/dL)	GC	207,6 ± 36,1	136	207	267	< 200
	SIC <sub>0</sub>	127 ± 41,4*	66	116	203	
	SIC <sub>1</sub>	120 ± 34**	64	124	176	
Triglicerídeos (mg/dL)	GC	131 ± 112,4	34	106	335	< 150
	SIC <sub>0</sub>	123,5 ± 105,4	49	77	399	
	SIC <sub>1</sub>	135 ± 64,5	55	132	231	
HDL-colesterol (mg/dL)	GC	56 ± 16,3	34	52	103	> 45
	SIC <sub>0</sub>	37 ± 12*	16	39	61	
	SIC <sub>1</sub>	37 ± 13**	11	38	53	

\* significa que SIC<sub>0</sub> < GC, p < 0,05

\*\* significa que SIC<sub>1</sub> < GC, p < 0,05

Δ significa que SIC<sub>1</sub> < SIC<sub>0</sub>, p < 0,05

# significa que SIC<sub>0</sub> > GC, p < 0,05

## significa que SIC<sub>1</sub> > GC, p < 0,05

Cálcio corrigido = cálcio total medido em mg/dL + [(4,0 – albumina em g/dL) x 0,8]

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica

A descrição e comparação dos resultados do IGF1, hormônios calciotrópicos, osteocalcina e CTX nos grupos avaliados estão descritos na Tabela 3. Com relação ao IGF1, 25(OH)D e PTH não houve diferença significativa entre os grupos ao longo do estudo (Tabela 3).

A taxa circulante de osteocalcina, um marcador de formação óssea, foi semelhante entre os grupos ao longo de 1 ano (Tabela 3). A concentração sérica de CTX, um marcador de reabsorção óssea, foi maior no grupo SIC<sub>0</sub> quando comparada ao GC, não ocorrendo diferença significativa entre SIC<sub>1</sub> e GC, bem como entre o grupo SIC nos dois períodos avaliados (Tabela 3).

Tabela 3 - Descrição e comparação dos resultados do IGF1, 25(OH)D, PTH, osteocalcina e CTX nos grupos avaliados (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Valores normais de referência
IGF1 (ng/mL)	GC	151,2 ± 46,6	69,5	153,5	232	Idade (21 a 25 anos): 116 – 358 Idade (66 a 70 anos): 69 – 200
	SIC <sub>0</sub>	172 ± 79,6	84	164	343	
	SIC <sub>1</sub>	148 ± 45	94,2	138	234	
25(OH)D (ng/mL)	GC	24,6 ± 6	17,7	23,8	35,9	20 – 50
	SIC <sub>0</sub>	31 ± 23,2	12	23	85,8	
	SIC <sub>1</sub>	32,4 ± 13,5	12,6	29,5	59,6	
PTH (pg/mL)	GC	31,3 ± 15,3	10	27,5	64	10 – 69
	SIC <sub>0</sub>	25,6 ± 23	7,8	16	80	
	SIC <sub>1</sub>	32 ± 20,5	6	24	77	
Osteocalcina (ng/mL)	GC	10 ± 4,7	3	9,6	23	11 – 48
	SIC <sub>0</sub>	12 ± 6,6	4,5	12	27,6	
	SIC <sub>1</sub>	9 ± 5,2	2	8,4	22	
CTX (ng/mL)	GC	0,36 ± 0,2	0,14	0,31	0,98	M < 0,85 F < 0,65
	SIC <sub>0</sub>	0,81 ± 0,57#	0,12	0,61	2,11	
	SIC <sub>1</sub>	0,63 ± 0,57	0,13	0,51	1,84	

# significa que SIC<sub>0</sub> > GC, p < 0,05

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; IGF1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D; PTH: paratormônio; CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1; M: sexo masculino; F: sexo feminino

A descrição e comparação dos resultados das incretinas (GIP e GLP1), grelina e adipocinas (leptina e adiponectina) nos grupos avaliados estão descritos na Tabela 4. Com relação ao GIP total, o resultado do grupo SIC<sub>1</sub> foi maior quando comparado ao GC e SIC<sub>0</sub> ao

longo do estudo (Tabela 4). Não houve diferença significativa com relação ao GLP1 total, grelina, leptina e adiponectina entre os grupos nos 2 períodos avaliados (Tabela 4).

Tabela 4 - Descrição e comparação dos resultados das incretinas (GIP e GLP1), grelina e adipocinas (leptina e adiponectina) nos grupos avaliados (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo
GIP total (pg/mL)	GC	31,4 ± 14	4,6	30,3	58
	SIC <sub>0</sub>	40,1 ± 35	11	24	109
	SIC <sub>1</sub>	64,3 ± 48,4##□	2,2	45,5	151
GLP1 total (pg/mL)	GC	146,5 ± 82	62,4	123	419
	SIC <sub>0</sub>	145 ± 68	11	131,5	283
	SIC <sub>1</sub>	140,4 ± 53	71,6	111	215
Grelina (pg/mL)	GC	35,3 ± 37,2	3,3	26	165
	SIC <sub>0</sub>	18,5 ± 29,9	4	7,5	119
	SIC <sub>1</sub>	21 ± 21,1	3	9,4	60
Leptina (pg/mL)	GC	8.000,2 ± 7.962	191	4.752	26.213
	SIC <sub>0</sub>	4.704,3 ± 6.689	81	2.620	24.897
	SIC <sub>1</sub>	3.257,5 ± 3.240	404	2.719	11.901
Adiponectina (µg/mL)	GC	12,3 ± 8	6,7	10,5	37,8
	SIC <sub>0</sub>	19,3 ± 12,2	3,8	16,3	39,3
	SIC <sub>1</sub>	19,2 ± 11,5	3	19	42,2

## significa que SIC<sub>1</sub> > GC, p < 0,05

□ significa que SIC<sub>1</sub> > SIC<sub>0</sub>, p < 0,05

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; GIP: polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose; GLP1: peptídeo 1 tipo glucagon.

A descrição e comparação dos dados de DMO e T-score pelo DXA nos grupos avaliados estão descritos na Tabela 5. A DMO tanto expressa em g/cm<sup>2</sup> como em T-score foi significativamente menor no grupo SIC quando comparada o GC em todos os sítios ósseos ao longo de 1 ano do estudo (Tabela 5) (Figuras 4,5,6 e 7). Dos 14 pacientes com SIC avaliados 15 % (2 pacientes) apresentaram massa óssea normal, 21 % (3 pacientes) apresentaram osteopenia e 64 % (9 pacientes) apresentaram osteoporose. Para o GC, dos 18 indivíduos avaliados 67 % (12 indivíduos) apresentaram massa óssea normal, 28 % (5 indivíduos) apresentaram osteopenia e 5 % (1 indivíduo) apresentou osteoporose.



Tabela 5 - Descrição e comparação dos dados de DMO e T-score pelo DXA nos grupos avaliados (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo
DMO L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	GC	0,981 ± 0,13	0,784	0,966	1,211
	SIC <sub>0</sub>	0,803 ± 0,11*	0,638	0,783	1,004
	SIC <sub>1</sub>	0,812 ± 0,11**	0,665	0,786	1,045
T-score L1-L4	GC	-0,86 ± 1,2	-2,7	-0,8	1,5
	SIC <sub>0</sub>	-2,56 ± 0,9*	-3,7	-2,5	-0,8
	SIC <sub>1</sub>	-2,45 ± 1,2**	-4,2	-2,4	-0,4
DMO de L3 (g/cm <sup>2</sup> )	GC	1,004 ± 0,14	0,824	0,975	1,303
	SIC <sub>0</sub>	0,803 ± 0,11*	0,666	0,795	1,002
	SIC <sub>1</sub>	0,821 ± 0,12**	0,672	0,79	1,03
T-score de L3	GC	-0,9 ± 1,3	-2,5	-1,1	2
	SIC <sub>0</sub>	-2,6 ± 1*	-4,1	-2,7	-0,9
	SIC <sub>1</sub>	-2,6 ± 1,2**	-4,4	-2,7	-0,7
DMO do colo do fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	GC	0,813 ± 0,1	0,644	0,823	1,004
	SIC <sub>0</sub>	0,684 ± 0,19*	0,426	0,677	1,132
	SIC <sub>1</sub>	0,689 ± 0,2**	0,438	0,654	1,131
T-score do colo do fêmur	GC	-0,66 ± 0,9	-2,1	-0,6	1,2
	SIC <sub>0</sub>	-2 ± 1,2*	-3,8	-1,9	0,5
	SIC <sub>1</sub>	-1,7 ± 1,6**	-3,7	-2	1,5
DMO do quadril total (g/cm <sup>2</sup> )	GC	0,944 ± 0,14	0,759	0,929	1,211
	SIC <sub>0</sub>	0,762 ± 0,19*	0,469	0,746	1,165
	SIC <sub>1</sub>	0,757 ± 0,21**	0,464	0,706	1,18
T-score do quadril total	GC	-0,4 ± 0,9	-1,8	-0,7	1,7
	SIC <sub>0</sub>	-1,8 ± 1,2*	-3,9	-1,9	0,6
	SIC <sub>1</sub>	-1,7 ± 1,5**	-3,8	-2,2	1
DMO de 1/3 do antebraço (g/cm <sup>2</sup> )	GC	0,712 ± 0,07	0,587	0,705	0,839
	SIC <sub>0</sub>	0,632 ± 0,11*	0,452	0,659	0,829
	SIC <sub>1</sub>	0,633 ± 0,12**	0,448	0,651	0,852
T-score de 1/3 do antebraço	GC	-0,8 ± 0,9	-3,1	-0,7	0,4
	SIC <sub>0</sub>	-2,1 ± 1,1*	-4	-2,2	0,2
	SIC <sub>1</sub>	-2,2 ± 1,4**	-4,1	-2,5	0,7

\* significa que SIC<sub>0</sub> < GC, p < 0,05\*\* significa que SIC<sub>1</sub> < GC, p < 0,05

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; DMO: densidade mineral óssea; DMO L1-L4: densidade mineral óssea da coluna lombar (L1-L4); DXA: absorciometria de raios-x de dupla energia.

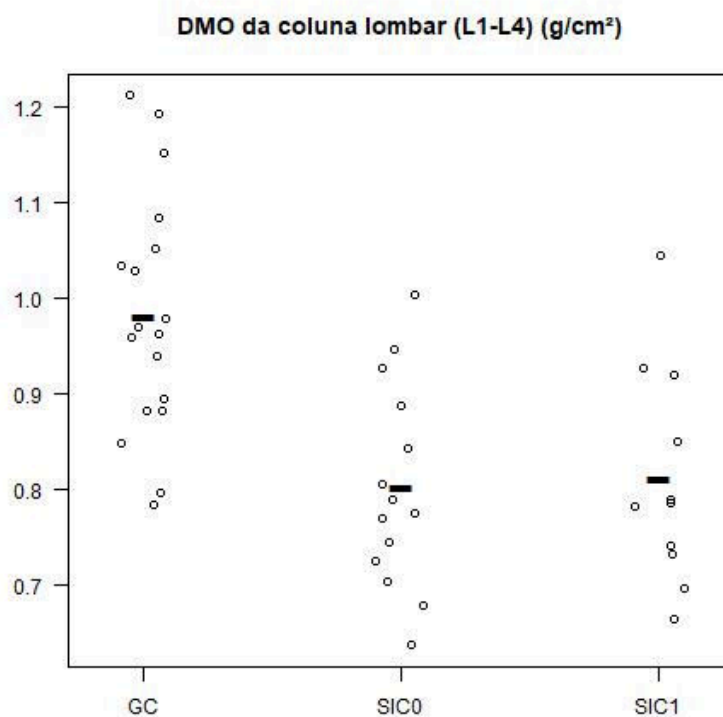


Figura 4 - Densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L1-L4) (g/cm<sup>2</sup>) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

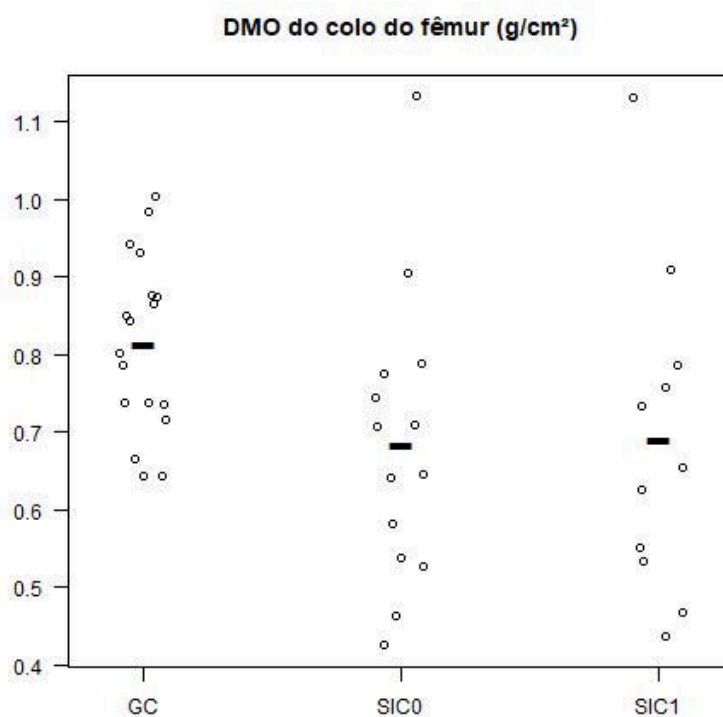


Figura 5 - Densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur (g/cm<sup>2</sup>) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

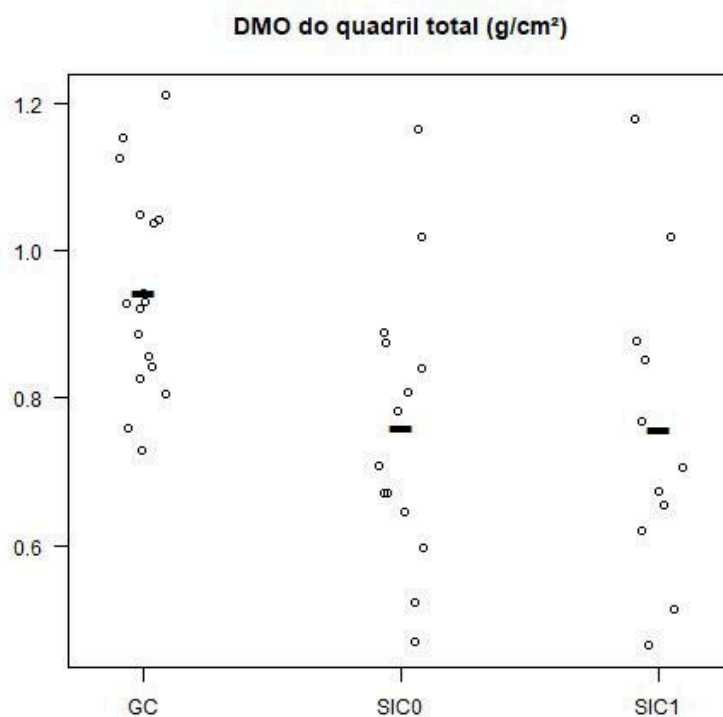


Figura 6 - Densidade mineral óssea (DMO) do quadril total (g/cm<sup>2</sup>) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

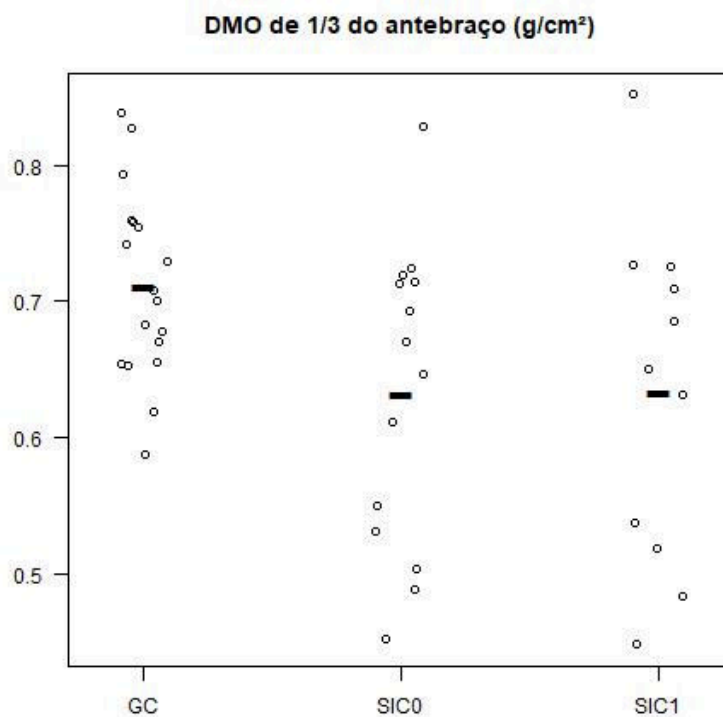


Figura 7 - Densidade mineral óssea (DMO) de 1/3 do antebraço (g/cm<sup>2</sup>) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

A descrição e comparação dos dados da ressonância magnética (RM) nos grupos avaliados estão descritos na Tabela 6. Com relação ao TAMO (Figura 8) e suas frações LS e LI não foi observada diferença entre os grupos ao longo de 1 ano do estudo (Tabela 6). Vale salientar que mesmo quando o grupo SIC é dividido em dois subgrupos, um composto por indivíduos com peso normal e sobrepeso, sem tratamento com NP e o outro por indivíduos com baixo peso e tratado com NP, não se observa expansão significativa de TAMO no grupo desnutrido [GC: TAMO = 49 %; SIC (peso normal e sobrepeso) sem NP: TAMO = 51,8 %; SIC (baixo peso) com NP: TAMO = 41 %]. Na realidade, o subgrupo desnutrido apresentou TAMO menor que os outros, embora sem diferença significativa (Figura 8).

Quanto aos tecidos adiposos TAS (Figura 9) e TAV (Figura 10) também não foi observada diferença significativa entre os grupos nos dois períodos de avaliação (Tabela 6).

O grupo SIC apresentou acentuada elevação na deposição hepática de lipídeos a qual correspondeu a cerca de seis vezes em relação a apresentada pelo GC. Ainda, a quantidade de LIH permaneceu elevada no grupo SIC ao longo de 1 ano do estudo. (Tabela 6) (Figura 11)

Tabela 6 - Descrição e comparação dos dados da ressonância magnética (RM) nos grupos avaliados (GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

Variáveis	Grupos	Média±DP	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo
Tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%)	GC	49 ± 11	34,1	46,3	69,1
	SIC <sub>0</sub>	47,4 ± 14,7	26	50,6	76
	SIC <sub>1</sub>	56 ± 17	32,3	58	94,4
Fração de gordura saturada do TAMO	GC	29,8 ± 8,5	12,3	29,6	42,6
	SIC <sub>0</sub>	30 ± 9,5	16,5	32,2	44
Lipídeos saturados (LS) (%)	SIC <sub>1</sub>	29,7 ± 8,5	12,2	29,4	41,3
	GC	3,72 ± 2,1	0,8	3,23	9,5
Fração de gordura insaturada do TAMO	SIC <sub>0</sub>	3,66 ± 2,3	1,5	3,15	10,2
	SIC <sub>1</sub>	6,14 ± 6,2	0,21	4,2	20,8
Lipídeos insaturados (LI) (%)	GC	18.383,3 ± 8.407	1.782,30	18.331	35.842
	SIC <sub>0</sub>	11.471,5 ± 7091,6	2.534,40	8.658,40	24.534,50
	SIC <sub>1</sub>	12.090,6 ± 8.961,4	2.759,40	9.192	29.708,40
Tecido adiposo visceral (TAV) (mm <sup>2</sup> )	GC	6.686 ± 5.098,2	337,5	5.094	16.213,60
	SIC <sub>0</sub>	4.570 ± 5.592,2	129,2	3.046	20.631,30
	SIC <sub>1</sub>	4.964,5 ± 5.755	448	3.575	21.209,40
Lipídeos intra-hepáticos (LIH) (%)	GC	2,12 ± 2,1	0	1,3	8
	SIC <sub>0</sub>	12,9 ± 12,9#	0,4	6,6	40,4
	SIC <sub>1</sub>	12,5 ± 10,4##	1,6	10,3	28,2

# significa que SIC<sub>0</sub> > GC, p < 0,05

## significa que SIC<sub>1</sub> > GC, p < 0,05

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise.

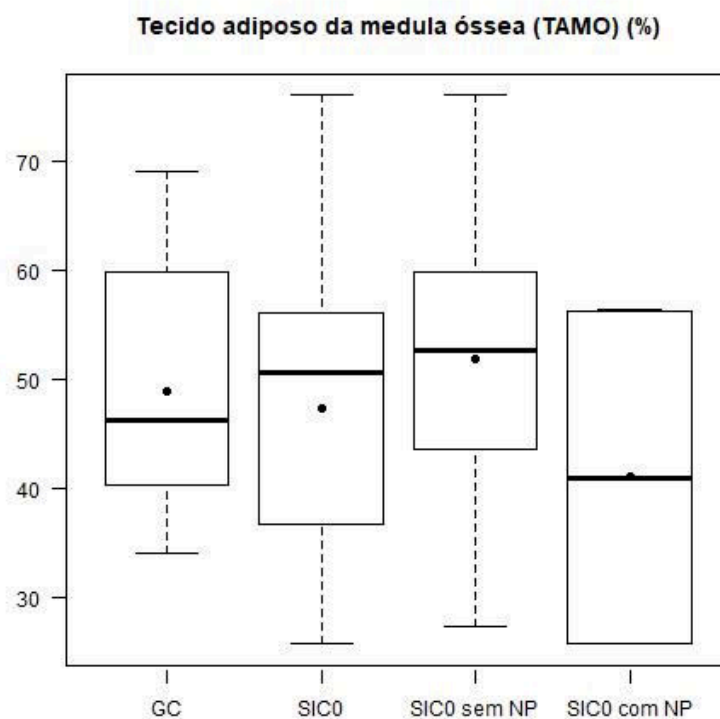


Figura 8 - Comparação do tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) entre grupo controle (GC), grupo SIC avaliado na primeira análise do estudo ( $SIC_0$ ) e seus subgrupos:  $SIC_0$  com peso normal e sobrepeso sem utilização de nutrição parenteral (NP) e  $SIC_0$  com baixo peso e em utilização periódica de NP

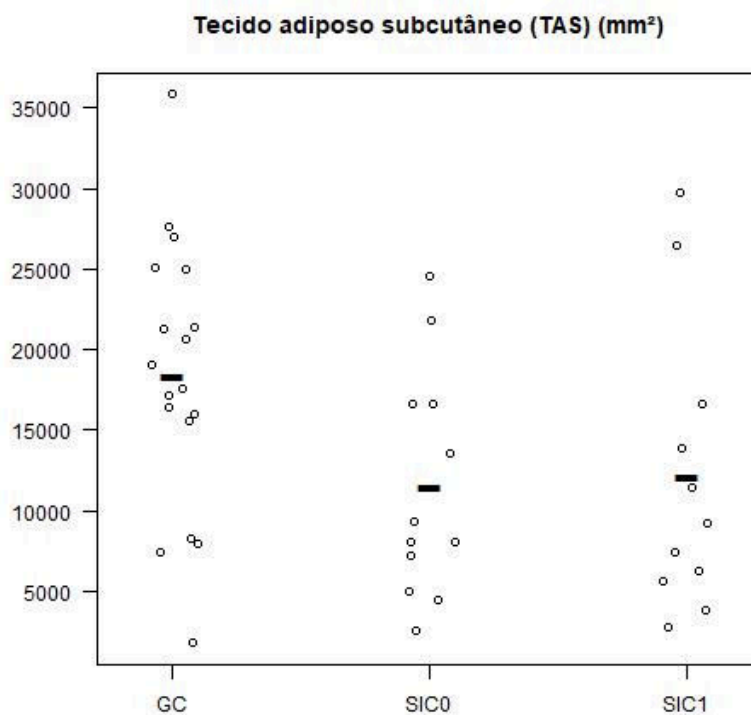


Figura 9 - Tecido adiposo subcutâneo (TAS) ( $mm^2$ ) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo ( $SIC_0$  e  $SIC_1$ )

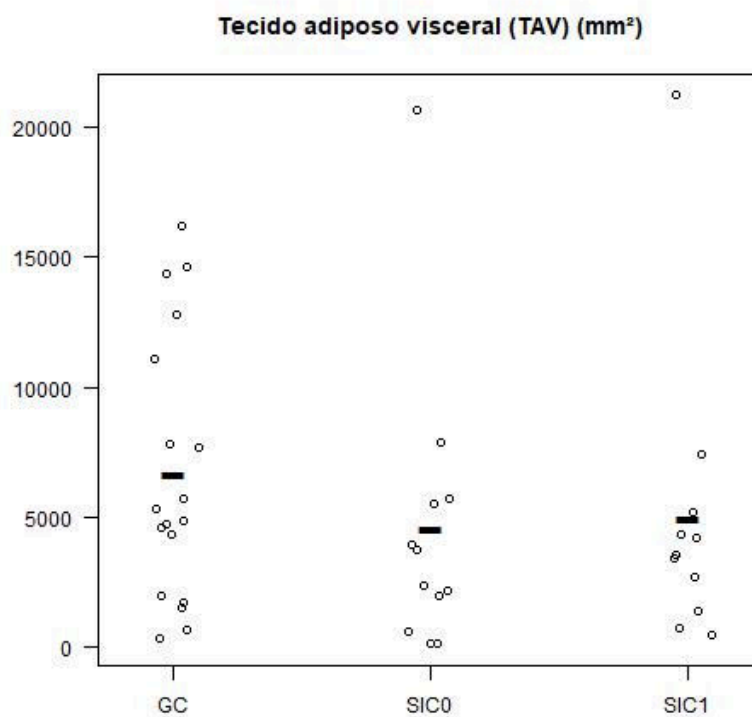


Figura 10 - Tecido adiposo visceral (TAV) (mm<sup>2</sup>) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

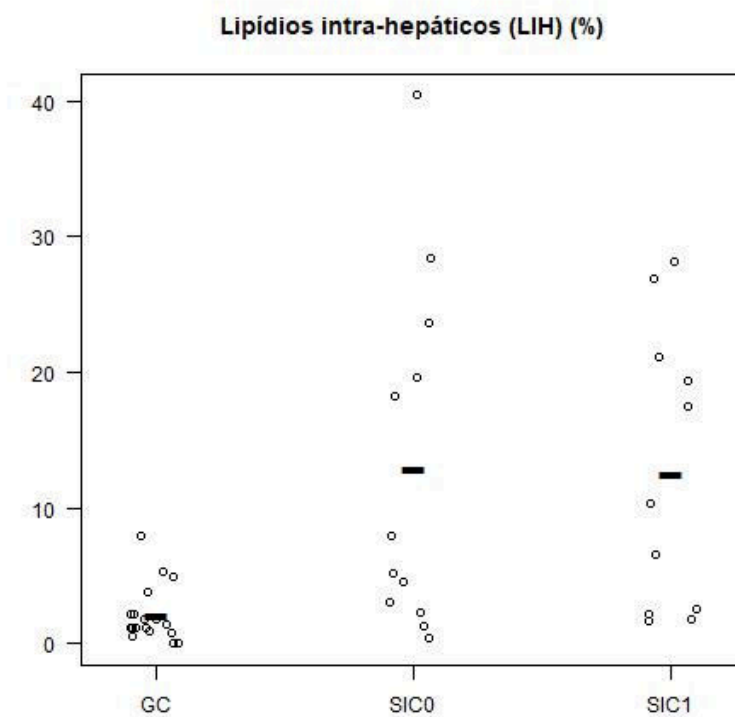


Figura 11 - Lipídios intra-hepáticos (LIH) (%) do grupo controle (GC) e grupo SIC nos dois períodos de avaliação do estudo (SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub>)

O GC apresentou uma correlação positiva moderada entre GIP com a DMO do colo do fêmur no (Tabela 7), porém a associação entre essas duas variáveis não se manteve após ajuste considerando as covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla ( $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,51$ ) (Tabela 11). Não se observou correlação significativa entre GLP1 e grelina com DMO ao longo do estudo.

O grupo formado por indivíduos do SIC<sub>1</sub> separadamente e juntamente com GC mostrou correlação positiva forte e moderada, respectivamente, entre leptina e DMO da coluna lombar (L1-L4) (Tabela 7). Após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla esta associação desapareceu ( $R^2 = 0,16$ ;  $p = 0,9$ ) (Tabela 11). A leptina também apresentou uma forte correlação positiva com a DMO do quadril total no SIC<sub>1</sub> (Tabela 7), contudo na análise de regressão linear múltipla com correção para IMC e idade esta associação deixou de existir ( $R^2 = 0,14$ ;  $p = 0,64$ ) (Tabela 11).

A adiponectina apresentou uma correlação negativa forte com a DMO da coluna lombar (L1-L4) no SIC<sub>0</sub> e essa correlação também se apresentou negativa, porém moderada no grupo SIC ao longo do estudo juntamente com o GC (Tabela 7). Após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla essa associação não se manteve ( $R^2 = 0,21$ ;  $p = 0,2$ ). A adiponectina apresentou uma forte correlação negativa com a DMO do colo do fêmur nos grupos SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub> (Tabela 7) e esta associação se manteve após ajuste para IMC e idade na regressão linear múltipla ( $R^2 = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Além disto, a adiponectina teve correlação forte e negativa com a DMO do quadril total no grupo SIC avaliada nos dois períodos do estudo e correlação moderada e negativa com a DMO do quadril total no GC juntamente com o SIC<sub>0</sub>. Essa associação se manteve significativa após análise de regressão linear com ajustes para IMC e idade ( $R^2 = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) (Tabela 11).

As variáveis peso e IMC apresentaram uma correlação positiva moderada com a DMO da coluna lombar (L1-L4) no grupo SIC avaliado nos dois períodos do estudo juntamente com o GC (Tabela 7). Após ajuste pela idade na regressão linear múltipla, tanto a associação da DMO da coluna lombar (L1-L4) com o peso ( $R^2 = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) quanto com IMC ( $R^2 = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) permaneceram significativas (Tabela 11). Essas duas variáveis também apresentaram uma moderada correlação positiva moderada com a DMO do quadril total no grupo SIC<sub>0</sub> juntamente com o GC (Tabela 7). Após ajuste pela idade na regressão linear múltipla, tanto a associação da DMO do quadril total com o peso ( $R^2 = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ) quanto com o IMC ( $R^2 = 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) permaneceram significativas (Tabela 11).

Não se observou correlação significativa entre massa magra com DMO ao longo do estudo.

Tabela 7 - Correlações de Spearman entre as variáveis GIP, GLP1, grelina, leptina, adiponectina, peso, IMC, massa magra/muscular e DMO da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e quadril total

Correlações	GC		SIC <sub>0</sub>		SIC <sub>1</sub>		GC +SIC <sub>0</sub>		GC +SIC <sub>1</sub>	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
GIP x DMO L1-L4	0,24	0,34	0,14	0,63	-0,009	0,98	0,24	0,19	-0,12	0,55
GIP x DMOCF	0,55*	0,02	-0,02	0,94	-0,15	0,67	0,25	0,17	-0,01	0,94
GIP x DMOQT	0,45	0,06	-0,04	0,9	-0,32	0,34	0,21	0,24	-0,12	0,53
GLP1 x DMO L1-L4	-0,18	0,47	0,09	0,74	0,02	0,96	-0,07	0,7	-0,03	0,87
GLP1 x DMOCF	-0,12	0,63	0,09	0,75	-0,05	0,89	-0,06	0,75	-0,09	0,64
GLP1 x DMOQT	-0,11	0,65	0,02	0,96	-0,27	0,42	-0,08	0,68	-0,11	0,58
Grelina x DMO L1-L4	-0,21	0,4	-0,23	0,42	0,08	0,82	0,14	0,43	0,06	0,78
Grelina x DMOCF	-0,32	0,19	0,09	0,77	0,21	0,55	0,15	0,42	0,11	0,59
Grelina x DMOQT	-0,33	0,18	0,12	0,7	0,22	0,52	0,15	0,41	0,1	0,59
Leptina x DMO L1-L4	0,23	0,36	0,21	0,47	0,66*	0,03	0,32	0,07	0,48*	0,008
Leptina x DMOCF	-0,05	0,85	0,23	0,44	0,6	0,051	0,17	0,35	0,33	0,09
Leptina x DMOQT	-0,08	0,74	0,3	0,32	0,71*	0,02	0,18	0,32	0,33	0,08
Adiponectina x DMO L1-L4	0,15	0,54	-0,68*	0,008	-0,56	0,07	-0,4*	0,02	-0,4*	0,04
Adiponectina x DMOCF	0,33	0,18	-0,71*	0,005	-0,81*	0,003	-0,33	0,06	-0,28	0,14
Adiponectina x DMOQT	0,23	0,35	-0,66*	0,01	-0,74*	0,01	-0,4*	0,03	-0,33	0,08
Peso x DMO L1-L4	0,21	0,41	0,35	0,22	0,5	0,13	0,45*	0,01	0,46*	0,01
Peso x DMOCF	-0,06	0,81	0,32	0,26	0,23	0,5	0,3	0,11	0,25	0,2
Peso x DMOQT	0,14	0,6	0,41	0,14	0,32	0,34	0,41*	0,02	0,36	0,054
IMC x DMO L1-L4	0,17	0,51	0,34	0,23	0,56	0,07	0,4*	0,03	0,41*	0,03
IMC x DMOCF	-0,15	0,56	0,38	0,18	0,4	0,26	0,28	0,13	0,24	0,2
IMC x DMOQT	0,01	0,97	0,51	0,06	0,57	0,06	0,38*	0,03	0,33	0,07
Massa magra/muscular x DMO L1-L4	0,09	0,71	0,3	0,3	0,35	0,3	0,3	0,09	0,21	0,27
Massa magra/muscular x DMO CF	0,05	0,84	0,2	0,5	0,3	0,4	0,3	0,21	0,17	0,36
Massa magra/muscular x DMO QT	0,23	0,35	0,28	0,33	0,32	0,34	0,33	0,07	0,3	0,15

r, correlação de Spearman

\*significa que a correlação de Spearman foi significativa entre as variáveis,  $p < 0,05$

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; GIP: polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose, GLP1: peptídeo 1 tipo glucagon; DMO L1-L4: densidade mineral óssea da coluna lombar (L1-L4); DMOCF: densidade mineral óssea do colo do fêmur; DMOQT: densidade mineral óssea do quadril total; IMC: índice de massa corporal.



O TAMO apresentou uma forte e significativa correlação negativa com a DMO de L3 no GC (Figura 12), porém no grupo SIC, avaliado nos dois períodos do estudo, essa correlação se apresentou positiva, mas não significativa (Tabela 8) (Figuras 13 e 14). A associação entre TAMO e DMO de L3 desapareceu após ajuste para as covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla ( $R^2 = 0,09$ ;  $p = 0,91$ ) (Tabela 11). Não houve correlação significativa entre as frações de gordura do TAMO (LS e LI) com a DMO de L3 ao longo do estudo.

Tabela 8 - Correlações de Spearman entre as variáveis TAMO, LS, LI e DMO de L3

Correlações	GC		SIC <sub>0</sub>		SIC <sub>1</sub>		GC + SIC <sub>0</sub>		GC + SIC <sub>1</sub>	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
TAMO x DMO de L3	-0,6*	0,004	0,45	0,13	0,45	0,17	-0,11	0,56	-0,33	0,08
LS x DMO de L3	-0,46	0,055	0,51	0,08	-0,37	0,26	-0,01	0,96	-0,33	0,08
LI x DMO de L3	-0,15	0,54	0,02	0,94	0,32	0,34	-0,01	0,96	-0,06	0,76

r, correlação de Spearman

\*significa que a correlação de Spearman foi significativa entre as variáveis,  $p < 0,05$

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; TAMO: tecido adiposo da medula óssea; LS: fração de gordura saturada do TAMO – lipídeos saturados; LI: fração de gordura insaturada do TAMO – lipídeos insaturados; DMO de L3: densidade mineral óssea da vértebra L3.

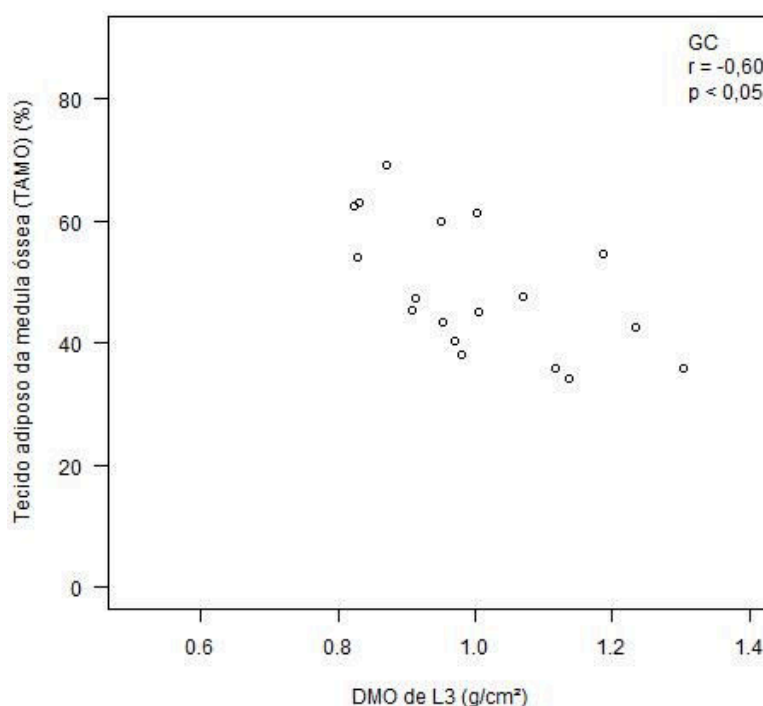


Figura 12 - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) no grupo controle (GC)

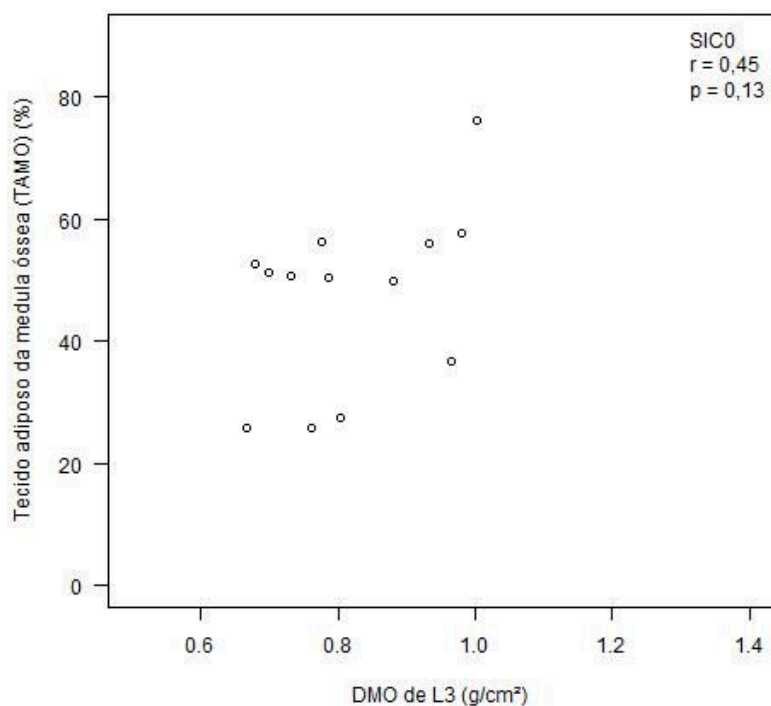


Figura 13 - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) (g/cm<sup>2</sup>) no grupo SIC avaliado na primeira análise (SIC<sub>0</sub>)

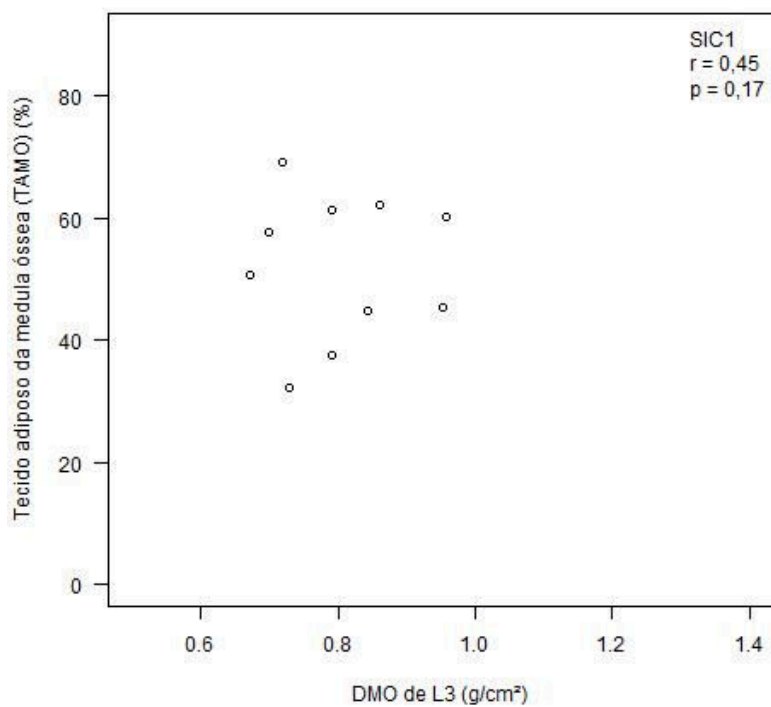


Figura 14 - Correlação entre tecido adiposo da medula óssea (TAMO) (%) e densidade mineral óssea da vértebra L3 (DMO de L3) (g/cm<sup>2</sup>) no grupo SIC avaliado 1 ano após a primeira análise (SIC<sub>1</sub>)

O TAS apresentou uma correlação positiva moderada com a DMO da coluna lombar (L1-L4) no grupo SIC avaliado nos dois períodos do estudo juntamente com o GC (Tabela 9), porém essa associação deixa de existir após análise de regressão linear múltipla ajustada pelas covariáveis IMC e idade ( $R^2 = 0,1$ ;  $p = 0,61$ ) (Tabela 11). Não se verificou correlação significativa entre TAV e DMO ao longo do estudo.

O LIH apresentou uma correlação negativa moderada com a DMO da coluna lombar (L1-L4) no GC juntamente com o SIC<sub>1</sub> (Tabela 9). Contudo, após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla, essa associação não permaneceu ( $R^2 = 0,21$ ;  $p = 0,06$ ) (Tabela 11). O LIH apresentou uma correlação negativa moderada com a DMO do colo do fêmur e do quadril total no grupo SIC avaliado nos dois períodos do estudo juntamente com o GC (Tabela 9) e após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla, tanto a associação do LIH com a DMO do colo de fêmur ( $R^2 = 0,16$ ;  $p < 0,05$ ) (Tabela 11) quanto com a DMO do quadril total ( $R^2 = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ) permaneceram significativas.

Tabela 9 - Correlações de Spearman entre as variáveis TAS, TAV, LIH e DMO da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e quadril total

Correlações	GC		SIC <sub>0</sub>		SIC <sub>1</sub>		GC + SIC <sub>0</sub>		GC + SIC <sub>1</sub>	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
TAS x DMO L1-L4	0,16	0,53	0,18	0,57	0,42	0,2	0,4*	0,03	0,4*	0,04
TAS x DMOCF	-0,06	0,8	0,35	0,27	0,3	0,4	0,26	0,16	0,2	0,31
TAS x DMOQT	-0,05	0,83	0,35	0,27	0,48	0,13	0,29	0,12	0,26	0,17
TAV x DMO L1-L4	0,01	0,96	0,4	0,2	0,43	0,19	0,3	0,13	0,22	0,26
TAV x DMOCF	-0,16	0,52	0,42	0,18	0,45	0,15	0,18	0,33	0,17	0,37
TAV x DMOQT	0,1	0,7	0,42	0,18	0,45	0,17	0,32	0,09	0,31	0,1
LIH x DMO L1-L4	0,27	0,37	-0,4	0,21	-0,6	0,051	-0,34	0,07	-0,4*	0,03
LIH x DMOCF	-0,12	0,63	-0,34	0,3	-0,28	0,4	-0,48*	0,007	-0,47*	0,01
LIH x DMOQT	-0,07	0,77	-0,46	0,14	-0,45	0,17	-0,52*	0,003	-0,52*	0,004

r, correlação de Spearman

\*significa que a correlação de Spearman foi significativa entre as variáveis,  $p < 0,05$

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; DMO L1-L4: densidade mineral óssea da coluna lombar (L1-L4); DMOCF: densidade mineral óssea do colo do fêmur; DMOQT: densidade mineral óssea do quadril total; TAS: tecido adiposo subcutâneo; TAV: tecido adiposo visceral; LIH: lipídeos intra-hepáticos.

GIP apresentou forte correlação positiva com o TAMO no grupo SIC<sub>0</sub> (Tabela 10). GLP1 também apresentou forte correlação positiva com o TAMO no grupo SIC<sub>0</sub> separadamente e correlação positiva moderada no grupo SIC<sub>0</sub> juntamente com o GC (Tabela 10). Porém, após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla, tanto a associação entre GIP e TAMO ( $R^2 = 0,27$ ;  $p = 0,09$ ) (Tabela 11) quanto entre GLP1 e TAMO ( $R^2 = 0,27$ ;  $p = 0,08$ ) (Tabela 11) não permaneceram significativas. Não se verificou correlação significativa entre grelina e TAMO ao longo do estudo.

A leptina apresentou uma forte correlação positiva com o TAS e com a % de gordura corporal total (% GC) no grupo GC, SIC<sub>0</sub> e SIC<sub>1</sub> separadamente e também no grupo SIC avaliado nos dois períodos do estudo juntamente com o GC (Tabela 10). Após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla, tanto a associação da leptina com o TAS ( $R^2 = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) (Tabela 11) quanto com a % GC ( $R^2 = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) permaneceram significativas (Tabela 11). Não se verificou correlação significativa entre leptina e TAMO ao longo de 1 ano.

A adiponectina apresentou uma correlação negativa moderada com o TAV no grupo SIC avaliado nos dois períodos do estudo juntamente com o GC (Tabela 10). Contudo, após ajuste pelas covariáveis IMC e idade na regressão linear múltipla, esta associação desapareceu ( $R^2 = 0,002$ ;  $p = 0,35$ ) (Tabela 11). Não se verificou correlação significativa entre adiponectina com TAS, % GC e TAMO ao longo do estudo.

Tabela 10 - Correlações de Spearman entre as variáveis GIP, GLP1, grelina, leptina, adiponectina, TAMO, TAS, TAV e % de gordura corporal total (% GC)

Correlações	GC		SIC <sub>0</sub>		SIC <sub>1</sub>		GC + SIC <sub>0</sub>		GC + SIC <sub>1</sub>	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
GIP x TAMO	-0,07	0,79	0,74*	0,004	-0,18	0,59	0,31	0,09	-0,03	0,88
GLP1 x TAMO	0,26	0,29	0,65*	0,01	-0,22	0,52	0,47*	0,007	0,11	0,56
Grelina x TAMO	0,05	0,84	-0,19	0,52	0,27	0,42	-0,003	0,98	0,16	0,42
Leptina x TAS	0,82*	< 0,0001	0,65*	0,02	0,83*	0,002	0,73*	< 0,0001	0,83*	< 0,0001
Leptina x % GC	0,96*	< 0,0001	0,68*	0,007	0,67*	0,02	0,83*	< 0,0001	0,84*	< 0,0001
Leptina x TAMO	-0,02	0,93	0,35	0,24	0,46	0,15	0,22	0,24	0,03	0,86
Adiponectina x TAS	-0,27	0,27	-0,12	0,71	-0,05	0,87	-0,22	0,24	-0,25	0,19
Adiponectina x TAV	-0,47	0,05	-0,22	0,49	-0,54	0,09	-0,39*	0,03	-0,51*	0,004
Adiponectina x % GC	-0,19	0,46	0,19	0,52	0,2	0,56	-0,01	0,94	-0,001	0,99
Adiponectina x TAMO	-0,14	0,57	-0,07	0,82	-0,02	0,96	-0,06	0,74	-0,1	0,61

r, correlação de Spearman

\*significa que a correlação de Spearman foi significativa entre as variáveis,  $p < 0,05$

GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; SIC<sub>1</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado 1 ano após a primeira análise; GIP: polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose; GLP1: peptídeo 1 tipo glucagon; TAMO: tecido adiposo da medula óssea; TAS: tecido adiposo subcutâneo; TAV: tecido adiposo visceral; % GC: % de gordura corporal total.

Tabela 11 - Resultados das regressões lineares múltiplas para todos os indivíduos avaliados (GC e SIC<sub>0</sub>) (n=32)

Variáveis		Estimativa	EP	Valor-t	p-valor	R <sup>2</sup>
Variável independente	Variável Dependente/resposta					
GIP	DMOCF	0,001	0,001	0,66	0,51	0,11
Leptina	DMO L1-L4	0,0000004	0,000004	0,12	0,9	0,16
Leptina	DMOQT	-0,000002	0,000004	-0,47	0,64	0,14
Adiponectina	DMO L1-L4	-0,003	0,002	-1,34	0,2	0,21
Adiponectina	DMOCF	-0,006	0,003	-2,14	0,04*	0,22
Adiponectina	DMOQT	-0,006	0,003	-2,24	0,03*	0,28
Peso	DMO L1-L4	0,008	0,002	3,49	0,002*	0,26
Peso	DMOQT	0,009	0,003	3,25	0,003*	0,27
IMC	DMO L1-L4	0,021	0,007	2,94	0,007*	0,2
IMC	DMOQT	0,03	0,009	2,92	0,006*	0,18
TAMO	DMO de L3	-0,0003	0,003	-0,12	0,91	0,09
TAS	DMO L1-L4	0,000003	0,0001	0,51	0,61	0,1
LIH	DMO L1-L4	-0,005	0,003	-1,99	0,06	0,21
LIH	DMOCF	-0,006	0,003	-2,12	0,04*	0,16
LIH	DMOQT	-0,008	0,003	-2,73	0,01*	0,27
GIP	TAMO	0,13	0,08	1,76	0,09	0,27
GLP1	TAMO	0,05	0,03	1,83	0,08	0,27
Leptina	TAS	0,59	0,25	2,41	0,02*	0,26
Leptina	% GC	712,9	176,9	4,03	0,0004*	0,42
Adiponectina	TAV	-0,0004	0,0004	-0,95	0,35	0,002

R<sup>2</sup>: R quadrado ajustado pelas covariáveis índice de massa corporal (IMC) e Idade

\* significa que a associação após ajuste foi significativa entre as variáveis,  $p < 0,05$

EP: erro padrão; GC: grupo controle; SIC<sub>0</sub>: grupo síndrome do intestino curto avaliado na primeira análise; GIP: polipeptídeo trópico insulínico dependente de glicose; GLP1: peptídeo 1 tipo glucagon; DMO L1-L4: densidade mineral óssea da coluna lombar (L1-L4); DMOCF: densidade mineral óssea do colo do fêmur; DMOQT: densidade mineral óssea do quadril total; DMO de L3: densidade mineral óssea da vértebra L3; TAMO: tecido adiposo da medula óssea; TAS: tecido adiposo subcutâneo; TAV: tecido adiposo visceral; LIH: lipídeos intra-hepáticos; % GC: % de gordura corporal total.

## ***DISCUSSÃO***

---

## 6 DISCUSSÃO

A SIC refere-se a uma soma de alterações fisiológicas que resultam de uma redução crítica no comprimento intestinal levando ao aparecimento de diversos sintomas como diarreia e desidratação crônicas, desnutrição, perda de peso e má absorção com consequente deficiência de nutrientes e eletrólitos (Valdovinos *et al.*, 2012). O processo de má absorção de nutrientes é um dos fatores que contribuem para a perda de massa óssea em pacientes com SIC e essa condição também está inserida no perfil das doenças intestinais, gerando um impacto negativo no organismo. Nesse contexto, um número significativo de indivíduos portadores de doenças inflamatórias intestinais persiste com baixa massa óssea por um longo período, mesmo com a doença já inativa (Bastos *et al.*, 2017).

Após a enterectomia, mudanças adaptativas estruturais e funcionais ocorrem em três fases distintas: a) fase I ou fase aguda que ocorre a partir do pós-operatório até quatro semanas após a ressecção intestinal, podendo se estender até 3 meses. Nesta fase a nutrição deve ser exclusivamente via parenteral, sendo a reposição de líquidos e eletrólitos de fundamental importância devido ao quadro de diarreia intensa; b) fase II ou fase adaptativa que se inicia de um a 3 meses após a ressecção intestinal, podendo durar até um ou dois anos. Nesse período ocorre estabilização da diarreia, permitindo o início da dieta via oral. Finalmente, c) fase III ou fase de manutenção que é aquela na qual o intestino remanescente atinge sua capacidade máxima de hipertrofia e hiperplasia podendo ocorrer de forma total, parcial ou mínima (Jeejeebhoy, 2002). Porém, se ao atingir essa fase, o indivíduo não adquirir uma adaptação intestinal adequada, evidenciada por hipertrofia e hiperplasia intestinal mínima, o mesmo não consegue alcançar a independência nutricional. Ou seja, haverá necessidade de complementação da dieta oral com a NP. Apesar da reposição nutricional, a osteoporose é uma complicação altamente prevalente em indivíduos com SIC, pois a capacidade absorptiva desses pacientes com o tempo de tratamento, além de depender de uma dieta adequada, depende da condição fisiológica peculiar de cada indivíduo. O paciente é único e por isso há necessidade de um acompanhamento multidisciplinar individualizado. O presente estudo mostra que após estabilização do quadro, o suporte médico/nutricional propicia a manutenção da massa óssea, porém é insuficiente para reverter a perda de massa óssea que provavelmente ocorre nos primeiros anos após a enterectomia.

A SIC representa uma condição de alto risco para o desenvolvimento de doença osteometabólica, apresentando deficiência na absorção de cálcio, fósforo e vitamina D, contribuindo assim para o desenvolvimento da osteoporose (Tangpricha *et al.*, 2006). Os



achados desse estudo reforçam achados na literatura para as deficiências nutricionais de cálcio e fósforo em pacientes com SIC, fator importante que contribui para a perda de massa óssea e aparecimento de osteopenia ou osteoporose após a enterectomia. Porém, como faz parte do protocolo de tratamento desses pacientes a reposição de vitamina D, eles não apresentaram deficiência para esse nutriente quando comparados ao GC ao longo do estudo. Não foi observada também evidência de hiperparatireoidismo secundário, comum nesses pacientes, sendo que, como a vitamina D, o PTH não foi diferente entre os pacientes com SIC e o GC ao longo de 1 ano. Esse achado sugere que nesse estudo, esses fatores não foram os componentes fundamentais que desencadearam o aparecimento da doença osteometabólica nesses pacientes.

Pacientes com SIC apresentaram altos níveis séricos de fosfatase alcalina, TGO e TGP. A elevação concomitante das enzimas hepáticas sugere que o fígado seja potencialmente a principal fonte de fosfatase alcalina nesta condição. Existem estudos mostrando que a elevação de fosfatase alcalina é um achado comum em pacientes utilizando NP por longo período (Burstyne e Jensen, 2000). Os dados do presente estudo suportam estes resultados, tendo em vista que a hiperfosfatase estava presente em 71,4 % dos indivíduos com SIC em NP, enquanto que apenas 14,3 % dos indivíduos sem necessidade de NP apresentavam esta alteração.

No presente estudo, a diminuição da DMO associada com alta taxa de osteopenia (21%) e osteoporose (64%), provavelmente reflete a perda óssea secundária a SIC. Porém, a manutenção da massa óssea desses pacientes ao longo de 1 ano reflete a importância do tratamento nutricional no suprimento energético e de nutrientes a curto e a longo prazo.

Os resultados do atual estudo estão de acordo com resultados de outros estudos: Fan e colaboradores (2017) observaram que entre 60 pacientes com SIC, apenas 2 pacientes apresentavam DMO normal (3,3 %), enquanto 96,7 % apresentavam baixa massa óssea: osteopenia (68,3 %) e osteoporose (31,7 %) (Fan *et al.*, 2017). Outro estudo confirma a alta prevalência de osteopenia e osteoporose em pacientes com SIC: Braga e colaboradores (2015) em estudo com 13 pacientes mostraram que apenas um paciente apresentava DMO normal, osteopenia foi encontrada em 6 pacientes (46 %) e osteoporose foi observada também em 6 indivíduos com SIC (Braga *et al.*, 2015). Além disso, os resultados do presente estudo mostraram que as concentrações séricas de CTX, um biomarcador da reabsorção óssea, foi significativamente maior no grupo SIC, reforçando evidências na literatura de que o elevado nível sérico desse parâmetro está relacionado com a diminuição da massa óssea. Tian e colaboradores (2017) observaram em estudo com 3.359 mulheres na pós-menopausa e 3.205

homens idosos uma correlação inversa entre elevados níveis séricos de CTX e DMO de 1/3 do antebraço após ajuste para idade, estatura e peso na análise de regressão linear múltipla em ambos os sexos (Tian *et al.*, 2017).

O baixo peso corporal e perda rápida de peso como ocorre na SIC são fatores de risco bem conhecidos que levam ao surgimento da osteoporose e aumento do risco de fraturas (Gilsanz *et al.*, 2009). O peso se apresentou significativamente menor no grupo SIC avaliado na primeira análise quando comparado ao GC, porém, apesar de ser menor, ele teve uma correlação positiva significativa com a DMO. Foi também observada essa mesma correlação com o IMC e ambas associações permaneceram significativas após ajuste pela idade no modelo de regressão linear múltipla, confirmando dados da literatura de que o peso tem impacto na massa óssea (Reid, 2008) e que existe uma correlação positiva entre IMC e DMO (Achamrah *et al.*, 2017). Tarik e colaboradores (2017) em estudo com 168 mulheres na pós-menopausa mostraram que o IMC elevado se associa a DMO e diminuição do risco de fraturas nessas mulheres (Tariq *et al.*, 2017). Confirmando dados da literatura de que a gordura subcutânea tem sido associada positivamente com a estrutura e força óssea (Glass *et al.*, 2017), o presente estudo mostrou que a gordura subcutânea se correlacionou positivamente com a massa óssea, evidenciando a participação do tecido adiposo na associação positiva do peso e IMC com a DMO, já que a massa magra/muscular não teve associação significativa com a massa óssea. O mesmo resultado foi encontrado no estudo de Achamrah e colaboradores (2017), um estudo prospectivo com 160 mulheres acima de 18 anos de idade com AN. Os autores encontraram uma associação positiva significativa entre a melhora da DMO com a massa gorda e também da DMO com o IMC, mostrando que o aumento do IMC foi principalmente relacionado ao aumento da massa gorda no processo de ganho de peso das pacientes com AN (Achamrah *et al.*, 2017). Esses achados sugerem o importante papel que o tecido adiposo pode desempenhar tanto na recuperação quanto na manutenção da massa óssea em indivíduos que apresentam perda significativa de peso. É possível que além da contribuição mecânica o tecido adiposo tenha papel na modulação endócrina deste processo.

Nas duas últimas décadas, diversos estudos têm sugerido que o tecido adiposo participa na modulação do metabolismo ósseo, o que tem estimulado a investigação do papel de adipocinas, bem como da quantidade e da distribuição de gordura corporal neste processo. A complexidade desta relação tornou-se mais clara após estudos terem revelado que indivíduos obesos apresentam maior risco de fratura do que indivíduos não obesos, com IMC em torno de 25,7 kg/m<sup>2</sup> (Copês *et al.*, 2015). Adicionalmente, a restrição alimentar que leva à perda de peso provoca redução de massa óssea e curiosamente aumento de TAMO (Bredella

*et al.*, 2009). Neste contexto, a SIC representa uma condição peculiar para avaliar a relação entre o tecido adiposo da medula óssea e a DMO em pacientes que também exibem perda rápida de peso. O presente estudo mostrou que o TAMO do grupo SIC não teve diferença significativa quando comparado ao GC e permaneceu estável após 1 ano de avaliação. Estes dados indicam que o comportamento do TAMO na desnutrição associada à SIC difere significativamente do verificado em mulheres com AN, as quais apresentam significativa expansão de TAMO. Vale salientar que existe uma diferença significativa quanto ao acesso a nutrientes nestas duas condições. A AN é uma condição psiquiátrica em que ocorre autoimposição de jejum, enquanto na SIC, a assistência nutricional não só é aceita pelo paciente, como é base terapêutica para sua recuperação. Pode-se fazer a hipótese que a escassez de nutrientes e não o desenvolvimento da desnutrição em si estimula a expansão da TAMO. Em favor desta hipótese é possível argumentar que após a recuperação nutricional o TAMO diminui em mulheres com AN (Fazeli *et al.*, 2012). De Araújo e colaboradores (2017) em um estudo composto por 24 indivíduos controles, 26 obesos e 28 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 mostraram que o TAMO foi discretamente menor no grupo obeso em comparação com o grupo controle. Estes resultados sugerem que os adipócitos de medula óssea se adaptam de forma diferente nas mudanças nutricionais e não acumulam gordura frente exposição ao excesso de energia (De Araujo *et al.*, 2017). Além disso, no presente estudo, o paciente com SIC mais grave (IMC = 10,2 Kg/m<sup>2</sup>), recebendo nutrição parenteral desde a enterectomia, apresentou a mais baixa quantidade de TAMO (TAMO = 25,8%).

Outro aspecto que merece consideração comparativa entre dados obtidos em estudos anteriores na AN e o atual na SIC é a relação que existe entre massa óssea e TAMO. Apesar da perda de peso ser uma manifestação comum às duas condições, apenas na AN se observa relação negativa significativa entre massa óssea e TAMO. Ao contrário, embora não significativa, a associação entre massa óssea e TAMO foi positiva na SIC. Estes dados sugerem que assim como o tecido adiposo branco, o papel fisiológico do TAMO possa variar de acordo com as circunstâncias, ou seja, exercer papel positivo ou negativo sobre o processo de desenvolvimento e manutenção da massa óssea. Em favor desta hipótese, existe a observação de que o TAMO começa a se desenvolver após o nascimento, fase de predomínio de formação óssea, mas persiste ao longo da vida inclusive durante o envelhecimento, onde predomina a perda óssea. Em certos períodos de vida, osteoblastos e adipócitos aumentam, mostrando que este processo de diferenciação nem sempre ocorre de maneira inversa. *In vivo*, mudanças independentes que ocorrem tanto no osso quanto na gordura da medula óssea

sugerem a presença de células precursoras pré-osteoblásticas e pré-adipocíticas que apresentam mecanismos reguladores independentes entre si (Post *et al.*, 2008).

O comportamento do TAMO contrasta radicalmente com o do tecido adiposo branco na restrição calórica, já que o último diminui nessa condição, como ocorre na AN. Existem incertezas quanto ao processo determinante da expansão de TAMO na RC. No entanto, a verificação de aumento da expressão de PPAR $\gamma$ 2, um importante regulador da adipogênese, sugere que predomina hiperplasia ao invés de hipertrofia de adipócitos (Devlin, 2011; Cawthorn *et al.*, 2016). Após a ressecção intestinal (entre 24 a 48h) ocorrem mudanças morfológicas, fisiológicas e adaptativas no intestino remanescente com liberação de hormônios, fatores tróficos e de crescimento como GLP2, GH, IGF1, leptina, neurotensina, gastrina e colecistoquinina (Donohoe e Reynolds, 2010). O que se pode sugerir sobre a não expansão do TAMO na SIC é que esses fatores, associados ao acesso a nutrientes e calorias, podem mudar o padrão de comportamento da medula no processo de adaptação intestinal desses pacientes, desativando vias de sinalização e fatores de transcrição que desencadeiam a adipogênese na medula. Esse resultado desperta investigações a nível molecular sobre o comportamento do TAMO frente a mudanças fisiológicas e nutricionais.

A quantidade de gordura visceral e subcutânea dos indivíduos com SIC não diferiu significativamente da apresentada pelo GC, sugerindo que esta condição não se associa a um perfil metabólico de resistência insulínica. Apesar disso, os pacientes com SIC exibiram um aumento significativo de LIH, sendo essa deposição de gordura ectópica no fígado em torno de seis vezes mais que o GC nos dois períodos de avaliação. Estes dados estão de acordo com estudos anteriores indicando que uma das consequências da NP em indivíduos com SIC é o aparecimento de doenças biliares e hepáticas como colestase, esteatose, fibrose e cirrose hepática (Cavicchi *et al.*, 2000; Teixeira Araujo *et al.*, 2014). No presente estudo, metade dos indivíduos do grupo SIC em NP apresentou acentuada deposição hepática de lipídeos, enquanto que os outros 50% mostraram LIH normal. Wu e colaboradores (2017) em estudo com 47 pacientes com SIC, utilizando NP por mais de 2 anos, mostraram que 27,7 % desses pacientes apresentaram colestase e esteatose hepática (Wu *et al.*, 2017). Outro achado interessante observado no presente estudo é que mesmo pacientes com SIC que não estavam mais em NP, por cerca de 7 anos, 28% apresentaram deposição de gordura ectópica no fígado. Vários aspectos chamam atenção em relação a estes dados: a) a SIC é uma condição de risco para o aumento de deposição hepática de lipídeos, b) a NP exacerba este risco, mas parece não ser por si só suficiente para levar ao surgimento de fígado gorduroso (50% dos casos não tinham LIH elevado) e c) embora menor nos pacientes livres de NP, não é negligenciável a

taxa de indivíduos com SIC que apresentam elevada deposição de LIH. Esse achado sugere, que não só a NP contribui para o aparecimento de alterações hepáticas a longo prazo, mas outros fatores metabólicos relacionados a essa doença intestinal. Estudos têm mostrado que a perda da válvula ileocecal, juntamente com a ingestão dietética oral anormal e NP predispõem a uma significativa mudança na microbiota intestinal. A NP e a própria SIC promovem a disfunção da barreira intestinal e a inflamação da mucosa, permitindo a translocação de bactérias e seus antígenos para a circulação portal. A combinação da função intestinal comprometida com NP frequentemente resulta em doença hepática associada à falência intestinal (IFALD), que é uma das principais causas de morbidade, mortalidade e de indicação para o transplante intestinal. Foi identificada uma variedade de fatores de risco clínicos para o surgimento da IFALD, que são: duração e composição da NP, comprimento do intestino delgado remanescente, válvula ileocecal ausente, episódios sépticos e o excesso de crescimento bacteriano intestinal. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos da IFALD ainda necessitam ser elucidados. Em indivíduos com IFALD a avaliação histológica hepática mostrou que a doença hepática progride da inflamação portal e da colestase para a esteatose e fibrose. Por razões pouco claras, a esteatose hepática e fibrose persistem na maioria dos pacientes por anos após a retirada da NP (Korpela *et al.*, 2017). Portanto, os dados de medida de LIH na SIC mostram que a alteração gordurosa hepática é uma morbidade importante nesta condição e estimula a realização de estudos prospectivos para se determinar a evolução para cirrose e possíveis formas de sua prevenção.

O presente estudo mostrou que o TAS apresentou correlação positiva com a DMO da coluna lombar, porém esta associação deixou de existir após se fazer ajuste para o IMC e idade na análise de regressão linear múltipla. Não foi encontrada correlação entre TAV e DMO. Estes dados, estão de acordo com estudos anteriores que verificaram não existir relação entre DMO e parâmetros relacionados à resistência insulínica como TAV e HOMA-IR (De Paula *et al.*, 2015). Por outro lado, os dados atuais mostram que o LIH apresentou uma correlação negativa com DMO da coluna lombar, colo do fêmur e quadril total. Após ajuste para IMC e idade as associações entre LIH com a DMO do colo de fêmur e quadril total permaneceram significativas. Existem poucos resultados sobre a relação entre LIH e DMO na literatura. Por exemplo, Pirgon e colaboradores (2011) relataram que adolescentes com doença hepática gordurosa não alcóolica (NAFLD) apresentaram menor DMO que indivíduos do grupo controle (Pirgon *et al.*, 2011). Existem estudos mostrando que a perda de massa óssea é um evento precoce na doença hepática crônica. (Lopez-Larramona *et al.*, 2011)

Chan e colaboradores (2017), que em estudo com 120 homens saudáveis e com média de idade de 66 anos, mostraram que o TAS não teve associação com a DMO e que TAV teve associação inversa com a DMO da coluna lombar, mas não com a DMO do colo do fêmur. Esses autores sugerem que a relação de TAS e TAV com a DMO são dependentes da idade, sexo e sítios ósseos específicos. Esse estudo também sugere que essa associação encontrada entre TAV e DMO pode ser devida aos efeitos metabólicos do tecido adiposo, através da expressão de adipocinas e citocinas inflamatórias que poderiam estimular o aumento da reabsorção óssea (Chan *et al.*, 2017). Existem dados consistentes na literatura sugerindo que o padrão de deposição de gordura nos compartimentos subcutâneo e visceral é forte fator de risco para o surgimento de doenças metabólicas quando comparados com a distribuição da massa gorda e porcentagem de gordura corporal total (Weiler *et al.*, 2000). A relação entre o tecido adiposo e o esqueleto é complexa e por outro lado, outros estudos revelam associação positiva entre eles creditando essa relação pela carga mecânica que o tecido adiposo gera sobre o tecido ósseo e efeitos dos hormônios produzidos pelos adipócitos que regulam o turnover ósseo (Gnudi *et al.*, 2007).

Nesse estudo observou-se uma correlação positiva entre a leptina com DMO da coluna lombar e quadril total, porém essa associação deixou de existir após ajuste pela idade e IMC. A leptina desempenha um importante papel no crescimento e na maturação do esqueleto, e o prejuízo da ação deste hormônio pode acarretar crescimento ósseo anormal e/ou desenvolvimento da osteoporose (Lindenmaier *et al.*, 2016). A adiponectina apresentou uma correlação negativa com a DMO da coluna lombar, colo do fêmur e quadril total, permanecendo essa associação significativa com os sítios ósseos do colo do fêmur e quadril total após ajuste para IMC e idade. Outros estudos clínicos têm mostrado que os níveis séricos de adiponectina se correlacionam inversamente com a DMO (Naot *et al.*, 2017). Os resultados desse estudo estão de acordo com o de Mpalaris e colaboradores (2016) onde foram estudadas 110 mulheres na pós-menopausa com idade entre 46 e 80 anos. Nesse estudo a leptina teve correlação positiva e a adiponectina correlação negativa com a DMO da coluna lombar e colo do fêmur, permanecendo a associação após ajuste por peso e IMC apenas entre a adiponectina e DMO do colo do fêmur (Mpalaris *et al.*, 2016). Jurimae e colaboradores (2008), em estudo com 88 mulheres saudáveis na pós-menopausa, observaram que a adiponectina se associou negativamente e a leptina positivamente com DMO da coluna lombar e colo do fêmur. As correlações entre adiponectina e leptina com massa óssea permaneceram significativas após ajuste por valores hormonais e de resistência insulínica, deixando de existir após ajuste pela massa livre de gordura (Jurimae *et al.*, 2008). Os resultados desse estudo sugerem que essas

adipocinas podem contribuir para modulação da massa óssea dos pacientes com SIC independentemente do peso dos mesmos.

Como esperado, os resultados do presente estudo mostram que o tecido adiposo guarda relação positiva e negativa com a leptina e a adiponectina, respectivamente. A leptina apresentou uma correlação positiva com TAS e % de gordura corporal total, mantendo essas associações significativas após ajuste pelo IMC e idade na regressão linear múltipla. Com relação à adiponectina, observou-se uma correlação negativa com o TAV, porém após ajuste pelo IMC e idade essa associação desapareceu. Já está bem descrito na literatura que a taxa de produção de leptina pelo tecido adiposo de um indivíduo está relacionada com a sua porcentagem de gordura corporal. Embora se reconheça que a leptina modula o armazenamento energético por ação no SNC, a compreensão dos seus efeitos metabólicos é dificultada pelo desenvolvimento de resistência à sua ação na obesidade (Maury e Brichard, 2010). Com relação à adiponectina, os níveis circulantes dessa adipocina são consistentemente diminuídos em indivíduos obesos, na resistência insulínica e sua relação inversa com o tecido adiposo tem sido comprovada em diversos estudos (Hand *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2017). Os níveis séricos de adiponectina em pacientes com esteatose hepática não alcoólica (NASH) são 50% mais baixos que em indivíduos controles e sua expressão está diminuída em 20 a 40% nesses pacientes (Hadizadeh *et al.*, 2017).

Em relação ao TAMO, o presente estudo mostrou não haver associação entre os níveis circulantes de leptina e adiponectina com este subtipo de tecido adiposo. Estudos realizados *in vitro* têm descrito que a leptina e a adiponectina têm ação na medula óssea, estimulando a osteoblastogênese e inibindo a adipogênese a partir de células tronco mesenquimais da medula (Thomas *et al.*, 1999; Kanazawa, 2012). Adicionalmente, a ação da leptina no osso, através do SNC, promove uma redução na adiposidade da medula óssea (Ambati *et al.*, 2010). Estudos clínicos anteriores em indivíduos com SIC, não avaliaram a relação dessas adipocinas com a gordura da medula óssea, sendo este, um estudo pioneiro nessa linha de investigação.

Os hormônios gastrointestinais, especialmente as incretinas (GIP e GLP1), liberados após a ingestão de nutrientes, podem estar envolvidos na regulação do turnover ósseo, estimulando a formação e diminuição da reabsorção óssea (Wojcik *et al.*, 2010).

Ao longo de 1 ano não foram observadas diferenças nos níveis séricos de GLP1 entre o grupo SIC e o GC. Embora este achado pareça paradoxal, na realidade ele reflete a grande capacidade adaptativa de secreção intestinal dessa incretina em seres humanos. O processo de adaptação intestinal é mediado por diversos hormônios endócrinos, incluindo especialmente GLP1 e GLP2, sintetizados pelas células L enteroendócrinas localizadas no intestino delgado

distal e cólon. Existem poucos dados na literatura sobre este ponto; p. ex. Jeppesen e colaboradores (2000) descreveram em um pequeno grupo de 7 pacientes com SIC, com cólon preservado, que a mediana dos níveis séricos basais de GLP1 e GLP2 em jejum foram respectivamente duas e três vezes maiores que os do grupo controle. A explicação desses autores para esta ocorrência é que a estagnação de gordura no cólon provoca estimulação mais duradoura da secreção desses hormônios. Além disto, a rapidez de chegada do alimento no segmento colônico também provoca maior secreção de GLP1 e GLP2 pelas células L do cólon. No estudo referido, todos os pacientes tinham mais de 57% do cólon intacto, nenhum possuía mais que 10 cm de íleo preservado, o tempo de doença era de 7 a 10 anos e todos já estavam sem NP. Jeppesen e colaboradores (2000) sugeriram que as células L enteroendócrinas localizadas no cólon humano são capazes de secretar quantidade significativa de GLP1 e GLP2 em substituição à ausência de suas congêneres ileais (Jeppesen *et al.*, 2000). No presente estudo, 50% do grupo SIC tiveram seu cólon intacto e apenas dois indivíduos com SIC possuíam a válvula ileocecal e parte do íleo. Adicionalmente, Mutanen e Pakarinen (2017), compararam os níveis séricos de GLP1 de crianças com SIC com e sem NP. Os autores observaram que os níveis de GLP1 das crianças com alimentação oral são semelhantes aos das crianças do grupo controle enquanto que as crianças em NP mostraram níveis significativamente menores. Os autores sugeriram que a alimentação oral é importante para que haja secreção de GLP1 e reforça a importância da presença de nutrientes no cólon, estimulando a secreção de GLPs pelas células L enteroendócrinas colônicas. Outro achado desse estudo foi que os níveis séricos de GLP1 não foram significativamente diferentes em pacientes com ou sem íleo remanescente e presença ou não da válvula ileocecal. Este achado reforça a importância do cólon no processo de adaptação intestinal, aumentando as chances de pacientes com SIC em alcançar a independência nutricional (Mutanen e Pakarinen, 2017). O resultado do estudo atual reforça dados de estudos anteriores sobre a participação essencial dos GLPs no processo de adaptação intestinal de pacientes com SIC. Não houve diferença entre as concentrações séricas de GLP1 do grupo SIC ao longo de 1 ano e do GC. Esse dado evidencia a capacidade funcional do intestino remanescente, especialmente o cólon, no sentido de compensar o organismo na ausência de partes estruturais e importantes para o equilíbrio do funcionamento corporal e homeostase energética.

No presente estudo, não foi observada correlação de GLP1 com a massa óssea, porém ele se correlacionou de forma positiva e significativa com o TAMO. Entretanto, após ajuste pelo IMC e idade na regressão linear múltipla, a associação entre GLP1 e TAMO deixou de ser significativa. Apesar de estudos recentes em modelos animais evidenciarem a ação



positiva de GLP1 como modulador do crescimento e do turnover ósseo, estimulando a osteoblastogênese e inibindo a osteoclastogênese, seus efeitos em humanos ainda não estão bem estabelecidos. Uma meta-análise mostrou que a Exenatida aumentou, enquanto que a Liraglutida diminuiu o risco de fratura em indivíduos sem história anterior de fraturas, sugerindo efeitos divergentes de diferentes agonistas do receptor de GLP1 (GLP1R) no metabolismo ósseo em humanos (Su *et al.*, 2015). Outros estudos clínicos reportam resultados inconclusivos sobre a ação das incretinas e o risco de fratura (Monami *et al.*, 2011; Driessen *et al.*, 2017). Já está bem definido na literatura que em certas condições, tanto patológicas quanto fisiológicas, a depleção de osteoblastos na medula óssea pode ser acompanhada de uma expansão em sua adiposidade e os efeitos dos análogos de GLP1 nesse microambiente têm sido estudados. *In vitro*, foi avaliado o efeito direto de GLP1 nas células estromais da medula óssea, mostrando prejuízo tanto na adipogênese, quanto na osteoblastogênese (Lee *et al.*, 2015). Adicionalmente, Luciani e colaboradores (2017) utilizando culturas primárias de células tronco mesenquimais da medula óssea, de doadores saudáveis, investigaram o efeito da Exendina-4 (EXE) na diferenciação dessas células, tanto em osteoblastos quanto em adipócitos. Esses autores observaram que o tratamento com a EXE nessas células promoveu a diferenciação tanto de adipócitos quanto de osteoblastos, possivelmente determinado pelo aumento de um número considerável de progenitores independentes entre si. Esse estudo também mostrou que o efeito da EXE em células já completamente diferenciadas promoveu o aumento da lipólise em adipócitos maduros, sugerindo que a lipólise induzida pela EXE supre a demanda energética da medula óssea, fornecendo ácidos graxos para a  $\beta$  oxidação mitocondrial. Adicionalmente, esse estudo mostrou que durante a diferenciação das células tronco mesenquimais em osteoblastos, EXE estimula a expressão de leptina e de genes dos seus receptores. A leptina por sua vez, estimula um aumento na expressão de OPG, afetando o sistema RANKL/RANK/OPG e fazendo com que a EXE atue como um modulador negativo indireto da osteoclastogênese e da ativação de osteoclastos. Esse estudo sugere que a EXE possa ter um efeito anabólico sobre o osso, afetando positivamente a qualidade óssea (Luciani *et al.*, 2017). A investigação mais profunda das possíveis ações ósseas do GLP1 e seus análogos é um campo promissor a ser explorado e os dados existentes sugerem que entre os análogos do GLP1 predomina uma ação osteoanabólica.

No presente estudo os níveis séricos de GIP do grupo SIC no segundo período de avaliação foram maiores do que o grupo SIC avaliado na primeira análise e o GC. Observou-se também uma correlação positiva significativa entre GIP com DMO e o TAMO. Entretanto, após ajuste pelo IMC e idade na regressão linear múltipla, essas associações não

permaneceram significativas. Poucos estudos avaliaram a influência do GIP sobre a massa óssea em humanos. Wojcik e colaboradores (2010) em um estudo com 15 mulheres com AN descreveram que os níveis séricos de GIP são menores na NA e além disto, os autores não encontraram associação entre GIP e DMO (Wojcik *et al.*, 2010).

A relação das incretinas com o tecido adiposo no microambiente da medula óssea é complexa. A correlação positiva encontrada entre as incretinas e o TAMO na SIC, estimula mais estudos sobre a ação dessas moléculas em condições especiais onde ocorre suprimento energético, porém com má absorção de nutrientes, perda de peso e baixa DMO.

Ao longo de 1 ano não foram observadas diferenças nos níveis séricos de grelina entre o grupo SIC e o GC. Nossos resultados não estão de acordo com os obtidos por Krsek e colaboradores (2002), os quais observaram baixas concentrações plasmáticas de grelina em pacientes com SIC. A grelina é produzida em maior quantidade no estômago, no entanto, quantidades significativas desse hormônio também são produzidas por células neuroendócrinas em todo o intestino. Esses autores sugerem que os baixos níveis séricos de grelina em pacientes com SIC podem ser causados pela redução da capacidade secretória desse hormônio no intestino, que também é um sítio importante de produção de grelina. Esse grupo de pesquisa levantou a hipótese nesse estudo de que o decréscimo na produção desse hormônio orexígeno na SIC contribui parcialmente pela diminuição do apetite nesses pacientes, agravando a perda de peso (Krsek *et al.*, 2002). Este último aspecto não encontra apoio nos resultados obtidos no presente estudo, uma vez que não foi observado redução de apetite na SIC. Ao contrário, os pacientes com SIC em recuperação apresentaram ganho de peso, sem prejuízo da aceitação alimentar.

Apesar da grelina influenciar o turnover ósseo, estimulando diretamente a proliferação de osteoblastos *in vivo*, os dados do presente estudo não mostraram associação entre grelina e massa óssea. Estes resultados vão ao encontro dos obtidos por Mpalaris e colaboradores (2016) em 110 mulheres na pós-menopausa com idade entre 46 e 80 anos. Os autores não encontraram nenhuma associação entre a DMO e a grelina (Mpalaris *et al.*, 2016). Por outro lado, Jurimae e colaboradores (2008), em estudo com 88 mulheres saudáveis na pós-menopausa descreveram que a grelina se relacionou negativamente com a DMO. Ainda, esses autores verificaram que a associação permaneceu significativa após ajuste por valores hormonais e de resistência insulínica, deixando de existir após ajuste pela massa livre de gordura (Jurimae *et al.*, 2008). No atual estudo também não houve associação entre grelina e TAMO. Apesar de estudos mostrarem que a grelina possui ação no tecido adiposo, contribuindo para o aumento da adiposidade, um estudo de Ambati e colaboradores (2010)

mostrou que a administração de grelina no ventrículo cerebral lateral direito em ratos, por 5 dias, em intervalos de 12h, aumentou a adiposidade corporal, porém não teve efeito sobre a adiposidade da medula óssea (Ambati *et al.*, 2010). Mais estudos em modelos experimentais e em humanos são necessários para uma melhor compreensão dos mecanismos que delineiam a ação da grelina no tecido adiposo, principalmente na medula óssea.

***CONCLUSÃO***

---

## 7 CONCLUSÃO

A SIC afeta profundamente o esqueleto, visto que 85% dos pacientes afetados por esta doença apresentaram osteopenia ou osteoporose. Possivelmente, o maior impacto negativo deve ocorrer precocemente nos primeiros anos de sua instalação, sendo o balanço negativo da massa óssea mitigado pelo tratamento nutricional e readaptação instestinal. No entanto, os dados de avaliação prospectiva mostram que esses são suficientes para minorar a taxa de perda óssea, mas incapazes de criar um ciclo virtuoso de ganho de massa óssea. O presente estudo mostra que indivíduos acometidos pela SIC não apresentam expansão do TAMO e nem associação negativa entre TAMO e massa óssea. Ao contrário, embora não significativa, a associação entre TAMO e DMO é positiva nessa condição, sugerindo que a realimentação em paciente desnutrido potencialmente pode alterar a relação entre TAMO e tecido ósseo. A associação positiva entre TAMO e massa óssea foi observada não apenas nos indivíduos com SIC recuperados, mas também entre aqueles dependentes de NP. Esses resultados incentivam estudos adicionais que investiguem o papel da terapia nutricional na diferenciação de células tronco mesenquimais da medula óssea no desenvolvimento e manutenção da massa óssea em desnutridos. Adicionalmente, a deposição de gordura ectópica no fígado de pacientes com SIC com e sem NP se associou negativamente com a DMO. Estes dados despertam o interesse na investigação de novos mecanismos que conectam disfunções hepáticas com prejuízo de manutenção da massa óssea.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHAMRAH, N. et al. Bone Mineral Density after Weight Gain in 160 Patients with Anorexia Nervosa. **Front Nutr**, v. 4, p. 46, 2017.

AGGARWAL, L. et al. Short Bowel Syndrome: An Uncommon Clinical Entity and a Therapeutic Challenge-Our Experience and Review of Literature. **Indian J Surg**, v. 79, n. 4, p. 349-353, Aug 2017.

AMBATI, S. et al. Central leptin versus ghrelin: effects on bone marrow adiposity and gene expression. **Endocrine**, v. 37, n. 1, p. 115-23, Feb 2010

BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2131-57, May 2007.

BASTOS, C. M. et al. Reduced bone mass and preserved marrow adipose tissue in patients with inflammatory bowel diseases in long-term remission. **Osteoporos Int**, v. 28, n. 7, p. 2167-76, Jul 2017.

BENGOA, J. M. et al. Amino acid-induced hypercalciuria in patients on total parenteral nutrition. **Am J Clin Nutr**, v. 38, n. 2, p. 264-9, Aug 1983.

BEWICK, G. A. Bowels control brain: gut hormones and obesity. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 22, n. 3, p. 283-97, 2012.

BHARADWAJ, S. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency and response to oral supplementation in patients receiving long-term home parenteral nutrition. **Nutr Clin Pract**, v. 29, n. 5, p. 681-5, Oct 2014.

BHARADWAJ, S. et al. Intestinal Failure: Adaptation, Rehabilitation, and Transplantation. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 5, p. 366-72, May-Jun 2016.

BIELAWSKA, B.; ALLARD, J. P. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. **Nutrients**, v. 9, n. 5, May 6 2017.

BIVER, E. et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 9, p. 2703-13, Sep 2011.

BOLLAG, R. J. et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. **Endocrinology**, v. 141, n. 3, p. 1228-35, Mar 2000.

BORDERI, M. et al. Metabolic bone disease in HIV infection. **AIDS**, v. 23, n. 11, p. 1297-310, Jul 17 2009.

BRAGA, C. B. et al. Bone mineral density in short bowel syndrome: correlation with BMI and serum vitamins C, E and K. **Arch Endocrinol Metab**, v. 59, n. 3, p. 252-8, Jun 2015.

BREDELLA, M. A. et al. Marrow Adipose Tissue Quantification of the Lumbar Spine by Using Dual-Energy CT and Single-Voxel (1)H MR Spectroscopy: A Feasibility Study. **Radiology**, v. 277, n. 1, p. 230-5, Oct 2015.

BREDELLA, M. A. et al. Marrow fat composition in anorexia nervosa. **Bone**, v. 66, p. 199-204, Sep 2014.

BREDELLA, M. A. et al. Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 6, p. 2129-36, Jun 2009.

BREDELLA, M. A. et al. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 1, p. 49-53, Jan 2011.

BUCHMAN, A. L. The medical and surgical management of short bowel syndrome. **MedGenMed**, v. 6, n. 2, p. 12, May 13 2004.

BURSTYNE, M.; JENSEN, G. L. Abnormal liver functions as a result of total parenteral nutrition in a patient with short-bowel syndrome. **Nutrition**, v. 16, n. 11-12, p. 1090-2, Nov-Dec 2000.

CAHOVA, M.; BRATOVA, M.; WOHL, P. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 9, n. 9, Sep 7 2017.

CAMPOS, R. M. et al. Influence of visceral and subcutaneous fat in bone mineral density of obese adolescents. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 56, n. 1, p. 12-8, Feb 2012.

CAVICCHI, M. et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. **Ann Intern Med**, v. 132, n. 7, p. 525-32, Apr 4 2000.

CAWTHORN, W. P. et al. Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue During Caloric Restriction Is Associated With Increased Circulating Glucocorticoids and Not With Hypoleptinemia. **Endocrinology**, v. 157, n. 2, p. 508-21, Feb 2016.



CECCARELLI, E. et al. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 4, p. 73, 2013.

CHAN, G. M. F. et al. Role of Fat and Bone Biomarkers in the Relationship Between Ethnicity and Bone Mineral Density in Older Men. Oct 20 2017.

CHEN, Z. et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. **Lipids Health Dis**, v. 16, n. 1, p. 203, Oct 16 2017.

CISLER, J. J.; BUCHMAN, A. L. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. **J Investig Med**, v. 53, n. 8, p. 402-13, Dec 2005.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 7, p. 2534-41, Jul 2006.

COHEN-SOLAL, M. et al. Osteoporosis in patients on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study. **J Bone Miner Res**, v. 18, n. 11, p. 1989-94, Nov 2003.

COPÊS, R. M. et al. Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil. **J Clin Densitom**, v. 18, n. 2, p. 165-71, Apr-Jun 2015.

CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, v. 359, n. 9319, p. 1761-7, May 18 2002.

DE ARAÚJO, I. M. et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. **Eur J Endocrinol**, v. 176, n. 1, p. 21-30, Jan 2017.

DE PAULA, F. J. et al. The Relationship of Fat Distribution and Insulin Resistance with Lumbar Spine Bone Mass in Women. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. 1-10, June 11 2015

DE PAULA, F. J.; ROSEN, C. J. Bone Remodeling and Energy Metabolism: New Perspectives. **Bone Res**, v. 1, n. 1, p. 72-84, Mar 2013.

DEACON, C. F.; AHREN, B. Physiology of incretins in health and disease. **Rev Diabet Stud**, v. 8, n. 3, p. 293-306, Fall 2011.

DEACON, C. F.; HOLST, J. J. Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 23, n. 4, p. 425-32, Aug 2009

DEVLIN, M. J. Why does starvation make bones fat? **Am J Hum Biol**, v. 23, n. 5, p. 577-85, Sep-Oct 2011.

DONOHUE, C. L.; REYNOLDS, J. V. Short bowel syndrome. **Surgeon**, v. 8, n. 5, p. 270-9, Oct 2010.

DRIESSEN, J. H. et al. The use of incretins and fractures - a meta-analysis on population-based real life data. **Br J Clin Pharmacol**, v. 83, n. 4, p. 923-926, Apr 2017.

ELRICK, H. et al. PLASMA INSULIN RESPONSE TO ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 24, p. 1076-82, Oct 1964.

FAN, S. et al. High Prevalence of Suboptimal Vitamin D Status and Bone Loss in Adult Short Bowel Syndrome Even After Weaning Off Parenteral Nutrition. **Nutr Clin Pract**, v. 32, n. 2, p. 258-265, Apr 2017.

FAZELI, P. K. et al. Marrow fat and preadipocyte factor-1 levels decrease with recovery in women with anorexia nervosa. **J Bone Miner Res**, v. 27, n. 9, p. 1864-71, Sep 2012.

FISHBEIN, M. et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. **J Clin Gastroenterol**, v. 39, n. 7, p. 619-25, Aug 2005.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763-70, Oct 22 1998.

FUENTES, E. et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 136584, 2013.

GILBERT, M. P.; PRATLEY, R. E. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. **Endocr Rev**, v. 36, n. 2, p. 194-213, Apr 2015.

GILSANZ, V. et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 9, p. 3387-93, Sep 2009.

GLASS, N. A. et al. Does Visceral or Subcutaneous Fat Influence Peripheral Cortical Bone Strength During Adolescence? A Longitudinal Study. **J Bone Miner Res**, Oct 30 2017.

GNUDI, S.; SITTA, E.; FIUMI, N. Relationship between body composition and bone mineral density in women with and without osteoporosis: relative contribution of lean and fat mass. **J Bone Miner Metab**, v. 25, n. 5, p. 326-32, 2007.

GRECO, E. A.; LENZI, A.; MIGLIACCIO, S. The pathophysiological basis of bone tissue alterations associated with eating disorders. **Horm Mol Biol Clin Investig**, v. 28, n. 3, p. 121-132, Dec 1 2016.

GRIFFITH, J. F. et al. A study of bone marrow and subcutaneous fatty acid composition in subjects of varying bone mineral density. **Bone**, v. 44, n. 6, p. 1092-6, Jun 2009.

HADERSLEV, K. V. et al. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. **Gut**, v. 52, n. 5, p. 653-8, May 2003.

HADIZADEH, F.; FAGHIHIMANI, E.; ADIBI, P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. **World J Gastrointest Pathophysiol**, v. 8, n. 2, p. 11-26, May 15 2017.

HAND, L. E. et al. Adiponectin induces A20 expression in adipose tissue to confer metabolic benefit. **Diabetes**, v. 64, n. 1, p. 128-36, Jan 2015.

HARDOUIN, P.; PANSINI, V.; CORTET, B. Bone marrow fat. **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 4, p. 313-9, Jul 2014.

HATIPOGLU, H. G. et al. Quantitative and diffusion MR imaging as a new method to assess osteoporosis. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 28, n. 10, p. 1934-7, Nov-Dec 2007.

JAVAID, M. K.; COOPER, C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 16, n. 2, p. 349-67, Jun 2002.

JEEJEEBHOY, K. N. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. **Cmaj**, v. 166, n. 10, p. 1297-302, May 14 2002.

JEPPESEN, P. B. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 38, n. 1 Suppl, p. 8S-13S, May 2014.

JEPPESEN, P. B. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 22, n. 1, p. 14-20, Feb 2015.

JEPPESEN, P. B. et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. **Gut**, v. 47, n. 3, p. 370-6, Sep 2000.

JURIMAE, J. et al. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. **J Bone Miner Metab**, v. 26, n. 6, p. 618-23, 2008.

JURIMAE, J. et al. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. **Horm Metab Res**, v. 37, n. 5, p. 297-302, May 2005.

KAJIMURA, D. et al. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. **Cell Metab**, v. 17, n. 6, p. 901-15, Jun 4 2013.

KANAZAWA, I. Adiponectin in metabolic bone disease. **Curr Med Chem**, v. 19, n. 32, p. 5481-92, 2012.

KANAZAWA, I. et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 8, p. 3031-7, Aug 2009.

KANIS, J. A. et al. The diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res**, v. 9, n. 8, p. 1137-41, Aug 1994.

KAPPUS, M. et al. Intestinal Failure: New Definition and Clinical Implications. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 18, n. 9, p. 48, Sep 2016.

KAWAI, M.; DE PAULA, F. J.; ROSEN, C. J. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. **J Intern Med**, v. 272, n. 4, p. 317-29, Oct 2012.

KAWAI, M.; ROSEN, C. J. PPARgamma: a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. **Nat Rev Endocrinol**, v. 6, n. 11, p. 629-36, Nov 2010.

KAZAFEOS, K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 93 Suppl 1, p. S32-6, Aug 2011.

KORPELA, K. et al. Intestinal Microbiota Signatures Associated With Histological Liver Steatosis in Pediatric-Onset Intestinal Failure. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 41, n. 2, p. 238-248, Feb 2017.

KREMER, R.; GILSANZ, V. Fat and Bone: An Odd Couple. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 6, p. 190, 2015.

KRSEK, M. et al. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. **Endocr Res**, v. 28, n. 1-2, p. 27-33, Feb-May 2002.

KUGEL, H. et al. Age- and sex-specific differences in the <sup>1</sup>H-spectrum of vertebral bone marrow. **J Magn Reson Imaging**, v. 13, n. 2, p. 263-8, Feb 2001.

KUNKEL, D. et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. **Neurogastroenterol Motil**, v. 23, n. 8, p. 739-e328, Aug 2011.

LEE, H. M. et al. Effect of Glucagon-like Peptide-1 on the Differentiation of Adipose-derived Stem Cells into Osteoblasts and Adipocytes. **J Menopausal Med**, v. 21, n. 2, p. 93-103, Aug 2015.

LIN, Y. Y. et al. Adiponectin receptor 1 regulates bone formation and osteoblast differentiation by GSK-3beta/beta-catenin signaling in mice. **Bone**, v. 64, p. 147-54, Jul 2014.

LINDENMAIER, L. B. et al. Hypothalamic Leptin Gene Therapy Reduces Bone Marrow Adiposity in ob/ob Mice Fed Regular and High-Fat Diets. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, p. 110, 2016.

LOPEZ-LARRAMONA, G. et al. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. **World J Hepatol**, v. 3, n. 12, p. 300-7, Dec 27 2011.

LORENTSEN, R.; MUNCK, L. K.; WILDT, S. Parenteral therapy and complications in patients with intestinal failure in a regional unit. **Scand J Gastroenterol**, v. 52, n. 12, p. 1326-1330, Dec 2017.

LUCIANI, P. et al. The effects of Exendin-4 on bone marrow-derived mesenchymal cells. **Endocrine**, Nov 2017.

LUO, X. H. et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. **J Bone Miner Res**, v. 21, n. 10, p. 1648-56, Oct 2006.

MABILLEAU, G. Interplay between bone and incretin hormones: A review. **Morphologie**, v. 101, n. 332, p. 9-18, Mar 2017.

MACIEL, J. G. et al. Marrow Fat Quality Differences by Sex in Healthy Adults. **J Clin Densitom**, v. 20, n. 1, p. 106-113, Jan - Mar 2017.

MAKSUD, F. A. N. et al. Ghrelin plasma levels, gastric ghrelin cell density and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. **Braz J Med Biol Res**, v. 50, n. 6, p. e5977, May 18 2017.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol**, v. 314, n. 1, p. 1-16, Jan 15 2010.

MAYEUR, C. et al. Extensive Intestinal Resection Triggers Behavioral Adaptation, Intestinal Remodeling and Microbiota Transition in Short Bowel Syndrome. **Microorganisms**, v. 4, n. 1, Mar 8 2016.

MEIRELLES, E.S. Diagnóstico por Imagem na Osteoporose. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 43 nº 6 dezembro 1999.

MENG, J. et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through beta-Catenin. **Stem Cell Reports**, v. 6, n. 4, p. 579-591, Apr 12 2016.

MIECZKOWSKA, A. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality. **Bone**, v. 56, n. 2, p. 337-42, Oct 2013.

MISRA, M. et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 6, p. 2046-52, Jun 2007.

MONAMI, M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Diabetes Care**, v. 34, n. 11, p. 2474-6, Nov 2011. ISSN 0149-5992.

MPALARIS, V. et al. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? **Maturitas**, v. 88, p. 32-6, Jun 2016.

MUTANEN, A.; PAKARINEN, M. P. Serum fasting GLP-1 and GLP-2 associate with intestinal adaptation in pediatric onset intestinal failure. **Clin Nutr**, v. 36, n. 5, p. 1349-1354, Oct 2017.

NAOT, D.; MUSSON, D. S.; CORNISH, J. The Activity of Adiponectin in Bone. **Calcif Tissue Int**, v. 100, n. 5, p. 486-499, May 2017.

NAPARTIVAUMNUAY, N.; GRAMLICH, L. The Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Their Relationship with Bone Mineral Density and Fracture Risk in Adults Receiving Long-Term Home Parenteral Nutrition. **Nutrients**, v. 9, n. 5, May 10 2017.

NAPOLI, N. et al. Effect of ghrelin on bone mass density: the InChianti study. **Bone**, v. 49, n. 2, p. 257-63, Aug 2011.

NGUYEN, N. D. et al. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 6, p. 11, Feb 23 2005.

NUTTALL, M. E.; GIMBLE, J. M. Is there a therapeutic opportunity to either prevent or treat osteopenic disorders by inhibiting marrow adipogenesis? **Bone**, v. 27, n. 2, p. 177-84, Aug 2000.

O'KEEFE, S. J. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 4, n. 1, p. 6-10, Jan 2006

PACCOU, J. et al. The Role of Bone Marrow Fat in Skeletal Health: Usefulness and Perspectives for Clinicians. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 10, p. 3613-21, Oct 2015.

PAJVANI, U. B. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **J Biol Chem**, v. 278, n. 11, p. 9073-85, Mar 14 2003.

PATSCH, J. M. et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. **J Bone Miner Res**, v. 28, n. 8, p. 1721-8, Aug 2013.

PHILLIPS, L. K.; PRINS, J. B. Update on incretin hormones. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1243, p. E55-74, Dec 2011.

PINO, A. M. et al. Concentration of adipogenic and proinflammatory cytokines in the bone marrow supernatant fluid of osteoporotic women. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 3, p. 492-8, Mar 2010.

PIRGON, O. et al. Correlation of insulin sensitivity with bone mineral status in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 75, n. 2, p. 189-95, Aug 2011.

POST, S. et al. Demonstration of the presence of independent pre-osteoblastic and pre-adipocytic cell populations in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Bone**, v. 43, n. 1, p. 32-9, Jul 2008.

REID, I. R. Relationships among body mass, its components, and bone. **Bone**, v. 31, n. 5, p. 547-55, Nov 2002.

REID, I. R. Relationships between fat and bone. **Osteoporos Int**, v. 19, n. 5, p. 595-606, May 2008.

REID, I. R.; EVANS, M. C.; AMES, R. W. Volumetric bone density of the lumbar spine is related to fat mass but not lean mass in normal postmenopausal women. **Osteoporos Int**, v. 4, n. 6, p. 362-7, Nov 1994.

ROSEN, C. J.; BOUXSEIN, M. L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? **Nat Clin Pract Rheumatol**, v. 2, n. 1, p. 35-43, Jan 2006.

RUSSELL, M. et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 3, p. 1247-55, Mar 2010.

SADIE-VAN GIJSEN, H. et al. The interrelationship between bone and fat: from cellular see-saw to endocrine reciprocity. **Cell Mol Life Sci**, v. 70, n. 13, p. 2331-49, Jul 2013.

SAMBROOK, P.; COOPER, C. Osteoporosis. **Lancet**, v. 367, n. 9527, p. 2010-8, Jun 17 2006.

SEETHARAM, P.; RODRIGUES, G. Short bowel syndrome: a review of management options. **Saudi J Gastroenterol**, v. 17, n. 4, p. 229-35, Jul-Aug 2011.

SHAO, J. et al. Bone Regulates Glucose Metabolism as an Endocrine Organ through Osteocalcin. **Int J Endocrinol**, v. 2015, p. 967673, 2015.

SU, B. et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Endocrine**, v. 48, n. 1, p. 107-15, Feb 2015.

TANGPRICHA, V. et al. Growth hormone favorably affects bone turnover and bone mineral density in patients with short bowel syndrome undergoing intestinal rehabilitation. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 30, n. 6, p. 480-6, Nov-Dec 2006.

TAPPENDEN, K. A. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 38, n. 1 Suppl, p. 14S-22S, May 2014.

TARIQ, S.; TARIQ, S.; LONE, K. P. Relationship of anthropometric measures with bone mineral density in postmenopausal non-osteoporotic, osteopenic and osteoporotic women. **J Pak Med Assoc**, v. 67, n. 4, p. 590-594, Apr 2017.

TEIXEIRA ARAUJO, G. et al. Betaine: a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome. **Nutr Hosp**, v. 29, n. 6, p. 1366-71, Jun 1 2014.

THOMAS, T. et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. **Endocrinology**, v. 140, n. 4, p. 1630-8, Apr 1999.



THOMPSON, J. S. Short Bowel Syndrome and Malabsorption - Causes and Prevention. **Viszeralmedizin**, v. 30, n. 3, p. 174-8, Jun 2014.

TIAN, L. et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 43, p. 82-94, Oct 2017.

VALDOVINOS, D. et al. [Short bowel syndrome in children: a diagnosis and management update]. **Rev Gastroenterol Mex**, v. 77, n. 3, p. 130-40, Jul-Sep 2012.

VANDERHOOF, J. A.; YOUNG, R. J. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 17, n. 6, p. 997-1015, Dec 2003.

WEE, N. K.; BALDOCK, P. A. The hunger games of skeletal metabolism. **Bonekey Rep**, v. 3, p. 588, 2014.

WEI, J.; KARSENTY, G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 16, n. 2, p. 93-8, Jun 2015.

WEILER, H. A. et al. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. **Bone**, v. 27, n. 2, p. 203-7, Aug 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **WHO Technical Report Series**, Geneva, p.843, 1994.

WILLIAMS, G. A. et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. **Endocrinology**, v. 150, n. 8, p. 3603-10, Aug 2009.

WOJCIK, M. H. et al. Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. **Bone**, v. 46, n. 3, p. 796-800, Mar 2010.

WU, G. et al. Prevalence and risk factors for complications in adult patients with short bowel syndrome receiving long-term home parenteral nutrition. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 26, n. 4, p. 591-597, 2017.

WU, T.; RAYNER, C. K.; HOROWITZ, M. Incretins. **Handb Exp Pharmacol**, v. 233, p. 137-71, 2016.

YAMAUCHI, T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. **Nat Med**, v. 7, n. 8, p. 941-6, Aug 2001.

YEUNG, D. K. et al. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. **J Magn Reson Imaging**, v. 22, n. 2, p. 279-85, Aug 2005.

ZOFKOVA, I. Bone tissue as a systemic endocrine regulator. **Physiol Res**, v. 64, n. 4, p. 439-45, 2015.

***ANEXO***

---

## 9 ANEXO

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética



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



Ribeirão Preto, 27 de março de 2014

Ofício nº 969/2014  
CEP/MGV

Prezados Senhores,


O trabalho intitulado "PAPEL DAS INCRETINAS E DA ADIPOSIDADE DA MEDULA ÓSSEA NA OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA À SÍNDROME DO INTESTINO CURTO" - versão 3, datado de 26/02/2014, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 384ª Reunião Ordinária realizada em 24/03/2014 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pacientes portadores de síndrome do intestino curto)- versão 3 de 26/02/2014**, o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pacientes Saudáveis) - versão 3, de 26/02/2014** e o **Termo de Consentimento para Guarda de Material Biológico - versão 3 de 26/02/2014**, de acordo com o Processo HCRP nº 664/2014.

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 (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

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

Atenciosamente.

  
**DRª. 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)**  
**LUCIANA TABAJARA FARREIRAS E SILVA**  
Depto. de Clínica Médica