

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina



**Polimorfismos genéticos relacionados com o metabolismo do sódio e a
susceptibilidade para a perda de massa óssea**

Raquel Binda Pereira

Orientadores:

Professor Doutor Manuel Diamantino Pires Bicho

Professora Doutora Ana Paula Gouveia dos Santos Barbosa

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Doenças
Metabólicas e Comportamento Alimentar

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina



**Polimorfismos genéticos relacionados com o metabolismo do sódio e a
susceptibilidade para a perda de massa óssea**

Raquel Binda Pereira

Orientadores:

Professor Doutor Manuel Diamantino Pires Bicho

Professora Doutora Ana Paula Gouveia dos Santos Barbosa

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Doenças
Metabólicas e Comportamento Alimentar

2023

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 21 de março de 2023.”

“Quanto mais me aprofundo na Ciência, mais me aproximo de Deus”.

Albert Einstein

(1879-1955)

Agradecimentos

Aos meus pais, por terem dado suporte à minha decisão de sair do país em um momento caracterizado pelas incertezas de uma pandemia.

Aos queridos Professores Doutores Ivanita Stefanon, Silvana Meyrelles, Dalton Vassallo e Elisardo Vasquez, respectivos orientadores e coorientadores do meu Mestrado e Doutorado em Fisiologia, por terem me ensinado o valor da investigação científica.

Ao estimado Professor Dr. Manuel Bicho por ter-me aberto as portas ao desenvolvimento de um projeto direcionado para a genética, mas que se transformou em um belo percurso pelas ciências fisiológicas, 20 anos após a minha primeira formação! Obrigada pela oportunidade e pela grande honra de poder usufruir do seu precioso conhecimento.

À estimada Professora Dra. Ana Barbosa, pela prontidão e paciência em colaborar e em enriquecer este trabalho.

À querida Carolina Santos, pela amizade, pela competência técnica, pela didática e pela paciência em ensinar. O meu sincero agradecimento.

À querida Lucimara, minha colaboradora desde sempre, pelo fundamental desempenho no apoio aos pacientes durante a minha ausência.

A todos os demais que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento desta dissertação

Ao Instituto Rocha Cabral e ao Laboratório Joaquim Chaves.

Resumo

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva, caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO), pela deterioração da microarquitetura do osso, com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas.

Os objetivos deste estudo foram: determinar se polimorfismos genéticos de genes envolvidos no metabolismo do sódio (AGT, ECA, AGTR1 e SCNN1G) poderiam estar associados a alterações da DMO e ao risco de fratura (RF); estudar a relação de parâmetros metabólicos de interesse (adiponectina, sódio, PCR_{US}, dentre outros) com as alterações da DMO, com o RF e com os polimorfismos genéticos. O estudo incluiu 254 indivíduos divididos em 3 grupos: DMO normal (N=85), DMO reduzida (N=86) e Osteoporose (N=83).

Os principais resultados foram: Apesar de os polimorfismos genéticos dos genes estudados não terem apresentado associação direta com as alterações da DMO, estiveram associados com o RF e com alterações bioquímicas de suscetibilidade à osteoporose. O alelo T do polimorfismo do AGT esteve associado ao aumento da PCR_{US} e do risco de fratura no grupo DMO reduzida. O alelo D do polimorfismo da ECA esteve associado ao aumento da adiponectina no grupo Osteoporose. O alelo C do polimorfismo do AGTR1 esteve associado ao aumento do sódio e da PCR_{US} no grupo Osteoporose. Relativamente à bioquímica, o grupo Osteoporose apresentou: aumento da adiponectina, redução da PCR_{US} e melhor sensibilidade à insulina. Adicionalmente, o RF se mostrou aumentado no grupo Osteoporose, independentemente do uso de bisfosfonatos.

Apesar de este ser um campo de investigação pouco explorado, os resultados deste trabalho apontam para um possível papel deletério da adiponectina no metabolismo ósseo, aumentando assim o conhecimento sobre a fisiopatologia e a possibilidade de novas medidas preventivas e terapêuticas para a perda de massa óssea.

Palavras-chave: Adiponectina, Excesso ponderal, Obesidade, Osteoporose, Risco de fratura.

Abstract

Osteoporosis is a progressive systemic disease characterized by bone mineral density (BMD), reduction, deterioration of bone microarchitecture, and a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fractures.

The objectives of this study were: to determine whether genetic polymorphisms of genes involved in sodium metabolism (AGT, ECA, AGTR1 e SCNN1G) could be associated with changes in bone mass and in fracture risk; to study the relationship of metabolic parameters of interest (adiponectin, sodium, PCR_{us}, among others) with changes in bone mass, in fracture risk and with genetic polymorphisms. The present study included 254 individuals divided into 3 groups: Normal BMD (N=85), Reduced BMD (N=86) and Osteoporosis (N=83).

The main results were: although genetic polymorphisms studied were not directly associated with alterations of bone mass, they were associated with fracture risk and with biochemical changes related to osteoporosis susceptibility. The T allele of the AGT polymorphism was associated with increased PCR_{us} and fracture risk in the DMO-R group. The D allele of the ECA polymorphism was associated with increased adiponectin in the Osteoporosis group. The C allele of the SCNN1G polymorphism was associated with increased sodium and PCR_{us} in the Osteoporosis group. Regarding biochemistry, the Osteoporosis group presented: an increased level of adiponectin, a reduced level of PCR_{us} and an improved insulin sensitivity. Additionally, the fracture risk was high in the Osteoporosis group, regardless of the use of bisphosphonates.

Although this is an underexplored field of investigation, the results of this work point to a possible deleterious role of adiponectin in bone metabolism, thus increasing the knowledge about the pathophysiology and the possibility of developing new preventive and therapeutic measures for the bone mass loss.

Key-words: Adiponectin, Overweight, Obesity, Osteoporosis, Fracture Risk.

Publicações

Os resultados obtidos no decorrer do desenvolvimento deste trabalho foram publicados e apresentados nas seguintes comunicações:

Resumo em Revista Internacional

BIOCHEMICAL PARAMETERS IN METABOLIC BONE DISEASE OF OBESE PATIENTS. Raquel Binda Pereira, Ana Carolina Santos, Joana Ferreira, Mário Rui Mascarenhas, Pilar de Quinhones-Levy, Ana Paula Barbosa, Manuel Bicho. *Endocrine Abstracts* (2022) **81** P550 | DOI: [10.1530/endoabs.81.P550](https://doi.org/10.1530/endoabs.81.P550)

Congresso Internacional

BIOCHEMICAL PARAMETERS IN METABOLIC BONE DISEASE OF OBESE PATIENTS. Raquel Binda Pereira, Ana Carolina Santos, Joana Ferreira, Mário Rui Mascarenhas, Pilar de Quinhones-Levy, Ana Paula Barbosa, Manuel Bicho. 24th European Congress of Endocrinology (ECE 2022). 21-24 May 2022 - Milan, Italy.

Congressos Nacionais

PAPEL DO POLIMORFISMO DO CANAL EPITELIAL DE SÓDIO EM PARÂMETROS BIOQUÍMICOS ASSOCIADOS À OSTEOPOROSE. Ana Carolina Santos, Raquel Binda Pereira, Joana Ferreira, Mário Rui Mascarenhas, Pilar de Quinhones-Levy, Ana Paula Barbosa, Manuel Bicho. Congresso Português de Endocrinologia SPEDM, 3-6 de fevereiro de 2022, Algarve, Portugal.

POLIMORFISMO DO CANAL EPITELIAL DE SÓDIO E NÍVEIS PLAQUETÁRIOS DE SEROTONINA NA OSTEOPOROSE. Ana Carolina Santos, Raquel Binda Pereira, Joana Ferreira, Mário Rui Mascarenhas, Ana Paula Barbosa, Manuel Bicho, Pilar de Quinhones-Levy. Congresso Português de Endocrinologia SPEDM, 3-6 de fevereiro de 2022, Algarve, Portugal.

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DA SUB-UNIDADE γ DO CANAL DE SÓDIO E DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA COM A PERDA DE MASSA ÓSSEA. Manuel Bicho, Raquel Binda Pereira, Ana Carolina Santos, Joana Ferreira, Alda Pereira da Silva, Mário Rui Mascarenhas, Ana Paula Barbosa. 16º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global SPHTA, 4-6 de março de 2022, Vilamoura, Portugal.

1. Índice Geral

| | |
|--|-----|
| Agradecimentos | iv |
| Resumo..... | v |
| Abstract | vi |
| Publicações..... | vii |
| Índice de Figuras | xiv |
| Índice de Tabelas..... | xvi |
| Lista de Abreviaturas..... | xx |
| 1.INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Considerações gerais sobre o tecido ósseo..... | 1 |
| 1.2 Considerações sobre os osteoblastos e os osteoclastos | 2 |
| 1.3 Considerações gerais do tecido ósseo no processo de envelhecimento..... | 4 |
| 1.4 Considerações gerais sobre a Osteoporose..... | 5 |
| 1.5 Considerações sobre o sódio e o metabolismo ósseo..... | 7 |
| 1.6 Considerações genéticas sobre o metabolismo do sódio e o tecido ósseo..... | 10 |
| 1.6.1 Angiotensinogénio (AGT) | 11 |
| 1.6.2 Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) | 11 |
| 1.6.3 Recetor tipo 1 da Angiotensina II (AGTR1)..... | 12 |
| 1.6.4 Canal Epitelial de Sódio (ENaC) | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 14 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 15 |
| 3.1 Caracterização da amostra populacional..... | 15 |
| 3.2 Critérios de inclusão | 16 |
| 3.3 Critérios de exclusão..... | 16 |
| 3.4 Parâmetros avaliados..... | 17 |
| 3.4.1 Parâmetros antropométricos e sociodemográficos..... | 17 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 3.4.2 | Parâmetros clínicos | 17 |
| 3.4.2.1 | Critérios para a caracterização dos parâmetros clínicos..... | 17 |
| 3.4.2.2 | Risco de fratura | 18 |
| 3.4.3 | Parâmetros bioquímicos | 18 |
| 3.5 | Estudos genéticos | 19 |
| 3.5.1 | Colheita e processamento de sangue periférico | 19 |
| 3.5.2 | Extração de ADN genómico..... | 19 |
| 3.5.3 | Avaliação da concentração e do grau de pureza do ADN extraído | 19 |
| 3.5.4 | Variantes genéticas polimórficas analisadas..... | 20 |
| 3.5.5 | Genotipagem dos polimorfismos genéticos..... | 20 |
| 3.5.5.1 | Determinação genética | 20 |
| 3.5.5.1.1 | Deteção das variantes genéticas polimórficas ECA I/D..... | 20 |
| 3.5.5.1.2 | Deteção das variantes genéticas polimórficas AGT C/T, AGTR1 A/C e SCNN1G A/C..... | 21 |
| 3.6 | Análise estatística | 22 |
| 4. | RESULTADOS | 24 |
| 4.1 | Caracterização da população estudada | 24 |
| 4.1.1 | Descrição geral da população | 24 |
| 4.1.2 | Relação entre a densidade mineral óssea e os parâmetros antropométricos, sociodemográficos, bioquímicos e clínicos. | 28 |
| 4.2 | Relação entre os Polimorfismos Genéticos estudados e a Densidade Mineral Óssea 53 | |
| 4.3 | Relação entre os Polimorfismos Genéticos e os Parâmetros Antropométricos, Clínicos e Bioquímicos | 55 |
| 4.3.1 | Polimorfismo do AGT | 55 |
| 4.3.1.1 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 55 |
| 4.3.1.2 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal | 55 |

| | | |
|---------|---|----|
| 4.3.1.3 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida | 55 |
| 4.3.1.4 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose..... | 56 |
| 4.3.1.5 | Junção entre o genótipo homozigótico mutado (TT) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico (CC) selvagem | 56 |
| 4.3.1.6 | Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) | 56 |
| 4.3.1.7 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva | 56 |
| 4.3.1.8 | Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva..... | 57 |
| 4.3.2 | Polimorfismo da ECA..... | 68 |
| 4.3.2.1 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 68 |
| 4.3.2.2 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal | 68 |
| 4.3.2.3 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida | 68 |
| 4.3.2.4 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose..... | 68 |
| 4.3.2.5 | Junção entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) | 68 |
| 4.3.2.6 | Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) | 69 |
| 4.3.2.7 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva | 69 |
| 4.3.2.8 | Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva..... | 69 |
| 4.3.3 | Polimorfismo do AGTR1 | 82 |
| 4.3.4.1 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 82 |
| 4.3.3.2 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal | 82 |
| 4.3.3.3 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida | 82 |
| 4.3.3.4 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose..... | 82 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.3.3.5 | Junção entre o genótipo homozigótico mutado (CC) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico selvagem (AA)..... | 82 |
| 4.3.3.6 | Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC)..... | 82 |
| 4.3.3.7 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva | 83 |
| 4.3.3.8 | Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva | 83 |
| 4.3.4 | Polimorfismo do SCNN1G | 93 |
| 4.3.4.1 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 93 |
| 4.3.4.2 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal | 93 |
| 4.3.4.3 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida | 93 |
| 4.3.4.4 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose..... | 93 |
| 4.3.4.5 | Junção entre o genótipo homozigótico mutado (CC) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico selvagem (AA)..... | 93 |
| 4.3.4.6 | Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC)..... | 93 |
| 4.3.4.7 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva | 94 |
| 4.3.4.8 | Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva | 94 |
| 5. | DISCUSSÃO | 105 |
| 5.1 | Parâmetros antropométricos e sociodemográficos | 105 |
| 5.2 | Risco de fratura | 107 |
| 5.3 | Parâmetros bioquímicos..... | 109 |
| 5.4 | Condições clínicas..... | 113 |
| 5.5 | Genética | 115 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.5.1 | Relação entre os polimorfismos genéticos e os parâmetros antropométricos, bioquímicos e o risco de fratura | 116 |
| 5.5.1.1 | Polimorfismo do AGT..... | 116 |
| 5.5.1.2 | Polimorfismo da ECA | 117 |
| 5.5.1.3 | Polimorfismo do AGTR1..... | 117 |
| 5.5.1.4 | Polimorfismo do SCNN1G | 118 |
| 6. | CONCLUSÕES..... | 120 |
| 7. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 122 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Mediadores-chave da interação osteoblasto-osteoclasto..... | 4 |
| Figura 2. Composição do SRAA e seus efeitos no metabolismo ósseo. | 9 |
| Figura 4.1. Distribuição relativa das principais condições clínicas na População geral. | 26 |
| Figura 4.2. Risco de Fratura (A) e do Risco de Fratura Ajustado (B) de acordo com a DMO e (C) Correlação entre os dois cálculos de risco..... | 31 |
| Figura 4.3. Níveis séricos de glicose e insulina, com respectivos índices HOMA _{IR} e QUICKI de acordo com os grupos DMO. | 34 |
| Figura 4.4. Níveis séricos de Leptina e Adiponectina, de acordo com os grupos DMO..... | 35 |
| Figura 4.5. Níveis séricos de Leptina e Adiponectina, de acordo com a classificação ponderal..... | 35 |
| Figura 4.6. Perfil lipídico de acordo com os grupos DMO. | 36 |
| Figura 4.7. Níveis séricos de Alanina aminotransferase (ALT) e Ácido Úrico de acordo com os grupos DMO. | 36 |
| Figura 4.8. PTH, Fração óssea da Fosfatase Alcalina e Osteocalcina de acordo com os grupos DMO. | 37 |
| Figura 4.9. Atividade da ECA de acordo com os grupos DMO. | 37 |
| Figura 4.10. Níveis séricos de Proteína C Reativa de acordo com os grupos DMO..... | 38 |
| Figura 4.11. Distribuição das principais condições clínicas de acordo com a DMO..... | 39 |
| Figura 4.12. Níveis séricos de glicose, insulina e índices HOMA e QUICI de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. | 44 |
| Figura 4.13. Níveis séricos de Adiponectina de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo..... | 45 |
| Figura 4.14. Níveis séricos HDL de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo.. | 45 |
| Figura 4.15. Níveis séricos de Ácido Úrico de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo..... | 46 |
| Figura 4.16. Níveis séricos das enzimas hepáticas de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo.. | 47 |
| Figura 4.17. Níveis séricos da fração óssea da Fosfatase Alcalina e da Paratormona (PTH) de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo..... | 48 |
| Figura 4.18. Atividade da ECA de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo..... | 49 |

| | |
|--|----|
| Figura 4.19. Níveis séricos de Proteína C reativa ultrasensível de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. | 49 |
| Figura 4.20. Risco de Fratura (DMO_{LOMBAR}/IMC) e do Risco de Fratura Ajustado (DMO_{LOMBAR}/FMI) de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. | 50 |
| Figura 4.21. Distribuição das principais condições clínicas de acordo com a terapêutica antirreabsortiva. | 52 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Quadro resumo dos polimorfismos genéticos analisados..... | 13 |
| Tabela 3.1 – Polimorfismos genéticos analisados, localização do cromossoma e respectivas alterações..... | 20 |
| Tabela 3.2. Resumo das condições de amplificação utilizadas para determinação do genótipo do polimorfismo da ECA..... | 20 |
| Tabela 3.3. Resumo das condições utilizadas na eletroforese para determinação dos genótipos do polimorfismo da ECA..... | 21 |
| Tabela 3.4. Condições de amplificação/genotipagem utilizadas no Endpoint genotyping..... | 22 |
| Tabela 3.5. Componentes utilizados no Endpoint genotyping..... | 22 |
| Tabela 4.1. Descrição da População para os parâmetros antropométricos, sociodemográficos, bioquímicos e risco de fratura. | 25 |
| Tabela 4.2. Frequência das principais condições clínicas..... | 26 |
| Tabela 4.3. Descrição da População para os parâmetros genéticos..... | 27 |
| Tabela 4.4. Relação entre a classificação DMO e o sexo..... | 28 |
| Tabela 4.5. Parâmetros antropométricos e sociodemográficos de acordo com a DMO. | 29 |
| Tabela 4.6. Risco de Fratura de acordo com a DMO..... | 30 |
| Tabela 4.7. Parâmetros bioquímicos de acordo com a classificação DMO. | 32 |
| Tabela 4.8. Frequências absoluta e relativa das principais condições clínicas de acordo com a DMO..... | 38 |
| Tabela 4.9. Frequência do tratamento com antirreabsortivos nos grupos DMO..... | 40 |
| Tabela 4.10. Parâmetros antropométricos e sociodemográficos de acordo com a terapêutica antirreabsortiva. | 41 |
| Tabela 4.11. Parâmetros bioquímicos de acordo com a terapêutica antirreabsortiva. | 42 |
| Tabela 4.12. Risco de Fratura de acordo com a terapêutica antirreabsotiva. | 43 |
| Tabela 4.13. Frequências absoluta e relativa das principais condições clínicas de acordo com a terapêutica antirreabsotiva. | 51 |
| Tabela 4.14. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e a DMO..... | 53 |
| Tabela 4.15. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e a terapêutica antirreabsortiva. | 54 |
| Tabela 4.16. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e as condições clínicas..... | 54 |

| | |
|--|----|
| Tabela 4.17. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral. | 58 |
| Tabela 4.18. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal. | 60 |
| Tabela 4.19. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida. | 62 |
| Tabela 4.20. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 64 |
| Tabela 4.21. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 66 |
| Tabela 4.22. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal | 66 |
| Tabela 4.23. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida | 67 |
| Tabela 4.24. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 67 |
| Tabela 4.25. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 67 |
| Tabela 4.26. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral. | 70 |
| Tabela 4.27. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal. | 72 |
| Tabela 4.28. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida. | 74 |
| Tabela 4.29. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 76 |
| Tabela 4.30. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 78 |
| Tabela 4.31. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal | 78 |
| Tabela 4.32. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 79 |

| | |
|---|----|
| Tabela 4.33. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 79 |
| Tabela 4.34. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal | 80 |
| Tabela 4.35. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida | 80 |
| Tabela 4.36. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 81 |
| Tabela 4.37. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 81 |
| Tabela 4.38. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 81 |
| Tabela 4.39. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 84 |
| Tabela 4.40. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal. | 86 |
| Tabela 4.41. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida. | 88 |
| Tabela 4.42. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 90 |
| Tabela 4.43. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos..... | 92 |
| Tabela 4.44. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC)e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos..... | 92 |
| Tabela 4.45. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 92 |
| Tabela 4.46. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral. | 95 |
| Tabela 4.47. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal. | 97 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 4.48. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida. | 99 |
| Tabela 4.49. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 101 |
| Tabela 4.50. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (CC) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico selvagem (AA) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral | 103 |
| Tabela 4.51. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal | 103 |
| Tabela 4.52. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose..... | 103 |
| Tabela 4.53. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos..... | 104 |
| Tabela 4.54. Relação entre genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos..... | 104 |
| Tabela 4.55. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos..... | 104 |

Lista de Abreviaturas

A - Adenina
ADN - Ácido desoxirribonucléico
AGT - Angiotensinogénio
AGTR1 - Recetor 1 da angiotensina II
ALT - Alanina aminotransferase
AST - Aspartato aminotransferase
C - Citosina
C3 - Complemento C3
Ca²⁺ - Ião cálcio
CFU-M - Colónias de macrófagos
CTHRC1 - *Collagen triple helix repeat containing 1*
D - Deleção
DM - *Diabetes mellitus*
DMO - Densidade mineral óssea
DXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry*
ECA - Enzima conversora da angiotensina
EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético
EFNB2 - Efrina B2
ENaC - Canal epitelial de sódio
EPHB4 - Receptor cognato da tirosina quinase B4
FA_{óssea} - Fração óssea da Fosfatase Alcalina
FAS - Membro da família do receptor do fator de necrose tumoral
FASL - Ligando do FAS
FMI - Índice de Massa Gorda
FTO - Gene associado a obesidade
GGT - Gama glutamil transpeptidase
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HOMA_{IR} - Índice de resistência a insulina (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*)
HTA - Hipertensão arterial
I - Inserção
IC - Intervalo de confiança
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC - Índice de massa corporal
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
M-CSF - Fator estimulador de colónias de macrófagos
MAF - Frequência do menor alelo
Na⁺ - Ião sódio
NADPH - *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*
NO - Óxido nítrico
NOS - Sintase do óxido nítrico
NRP1 - Neutrofilina 1
OPG - Osteoprotegerina
Pb - Pares de base
PCR - Reação de polimerização em cadeia

PCR_{us} - Proteína C reativa ultrasensível
PTH - Paratormona
QUICKI - Índice de sensibilidade a insulina (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)
RANK - Recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RANKL - Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RF - Risco de fratura
RFA - Risco de fratura ajustado
RNA - Ácido ribonucléico
RUNX2 - Fator de transcrição relacionado ao *runt* tipo 2
SCNN1G - Subunidade γ do ENaC
SEMA3A - Semaforina 3A
SEMA4D - Semaforina 4D
SHBG - Proteína que se liga às hormonas sexuais
SMet - Síndrome metabólica
SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único
Sob/Ob - Excesso ponderal/obesidade
SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona
T - Timina
TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta
WNT/Beta-catenina - Via de sinalização celular
WNT16 - Membro 16 da família WNT
WNT5A - Membro 5 A da família WNT

1.INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais sobre o tecido ósseo

O osso é um biomaterial altamente adaptável, estruturalmente dinâmico e metabolicamente ativo, sendo superior a todos os demais biomateriais em termos de força e dureza (Hart et al, 2020). O esqueleto possui diversas funções fisiológicas, dentre as quais se destacam: a função mecânica de fornecer suporte ao corpo, de permitir a locomoção, de proteger os órgãos internos e a medula espinhal; a função de ser um reservatório de minerais, principalmente de cálcio e fosfato; a função de prover um meio adequado à produção e ao desenvolvimento das células hematopoiéticas pela medula óssea; e a função de regulação endócrina (Kim et al, 2020; Gastel e Carmeliet, 2021).

Basicamente o osso possui uma porção cortical e outra medular. A medula óssea ocupa aproximadamente 85% da cavidade óssea, sendo o restante preenchido pelo osso trabecular. Nela são encontrados dois tipos de células esqueléticas maduras: os adipócitos medulares e as células estromais (mesenquimais) de suporte à hematopoiese (Gastel e Carmeliet, 2021). Outro modo utilizado para se referir à composição da medula óssea é considerar a sua divisão em medula óssea hematopoiética (vermelha) e medula óssea gorda (amarela), composição esta sujeita a especificidades de acordo com o tipo de osso, a idade e o sexo (Sheu e Cauley, 2011).

O osso é um tecido conjuntivo altamente vascularizado, recebendo o sistema esquelético entre 10 e 15% do débito cardíaco. Os vasos sanguíneos não apenas fornecem às células ósseas oxigênio, hormonas, fatores de crescimento e neurotransmissores, como também são indispensáveis ao desenvolvimento ósseo, sua regeneração e sua remodelação. Além disso, são os vasos sanguíneos que orquestram a hematopoiese. Uma função vascular óssea prejudicada está associada à ocorrência de doenças esqueléticas e sistêmicas, tal como a osteoporose (Filipowska et al, 2017).

A dinâmica óssea consiste em um ciclo contínuo e adaptativo de remodelação (Dirckx et al, 2019). A remodelação está presente em toda a vida adulta, mediante ações anabólicas e catabólicas constantes e necessárias para a manutenção da homeostase óssea (Adamopoulos, 2017).

No adulto jovem saudável, há um equilíbrio entre absorção e aposição ósseas, e o pico de massa óssea pode ser observado por volta da terceira década de vida, a partir do qual há um declínio da aposição, com consequente balanço ósseo negativo. Com o passar do tempo, este balanço negativo contribui para a perda da massa e deterioração da resistência óssea, o que pode levar à osteoporose (Dirckx et al, 2019). Enquanto nos homens o declínio da massa óssea é gradual, nas mulheres há uma aceleração na perimenopausa, que continua na pós-menopausa (Veldhuis-Vlug e Rosen, 2017).

A remodelação óssea é o processo no qual o osso velho ou danificado é removido e repostado por novo osso (Kim et al, 2020). Há basicamente dois tipos celulares responsáveis pela remodelação óssea, os osteoclastos e os osteoblastos, cujas funções são antagônicas, por absorção e aposição óssea, respectivamente (Adamopoulos, 2017). Quase toda a neoformação óssea é observada em áreas de absorção prévia e em estruturas anatômicas denominadas unidades básicas multicelulares (BMUs), que consistem no conjunto de osteoblastos e osteoclastos (Kim et al, 2020).

Em condições normais, a remodelação óssea acontece em ciclos nos quais os osteoclastos aderem ao osso e, mediante acidificação (ex.: secreção de H^+) e digestão proteolítica (ex.: secreção de catepsina k e de metaloproteinases), o absorvem. Assim que os osteoclastos deixam o sítio de absorção, os osteoblastos invadem a área absorvida e iniciam a neoformação óssea através da secreção de osteóide (uma matriz predominantemente composta por colágeno, osteocalcina e fosfatase alcalina), que é então mineralizada pelo acúmulo de cálcio e fosfato, na forma de hidroxapatita (Manolagas e Jilka, 1995; Kim et al, 2020).

1.2 Considerações sobre os osteoblastos e os osteoclastos

Os osteoclastos são macrófagos tecido-específicos derivados das células estaminais hematopoiéticas. Na presença do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) as células estaminais hematopoiéticas formam as unidades formadoras de colônias de macrófagos (CFU-M), que são as células precursoras tanto dos macrófagos quanto dos osteoclastos. Quando ativadas pelo sinal de ligação do RANKL (ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B) ao RANK (recetor ativador do fator nuclear kappa-B), as CFU-M são diferenciadas em osteoclastos mononucleados que então se fundem originando os osteoclastos multinucleados. Quando completamente maduros estão aptos

à atividade osteoclástica. Cessada a absorção, os osteoclastos morrem (Barsony et al., 2011; Teitelbaum, 2003; Kim et al., 2020).

Os osteoblastos originam-se das células precursoras mesenquimais pluripotentes da medula óssea (ou células estromais de suporte à hematopoiese), que se transformam em osteoprogenitores e que posteriormente se diferenciam na linhagem osteoblástica através da expressão de fatores de transcrição, como o RUNX2 (fator de transcrição relacionado ao runt tipo 2). A diferenciação continua até a formação de osteoblastos maduros produtores de matriz, que podem então seguir três caminhos: o da apoptose, o de povoar a superfície óssea na forma de osteoblastos inativos podendo transformar-se em osteoblastos ativos quando recrutados (*lining cells*), ou o de serem incorporados à matriz óssea na forma de osteócitos (Barsony et al., 2011; Teitelbaum, 2000; Kim et al., 2020).

Muito embora os osteoblastos sejam ativos na formação óssea, eles participam, ainda que indiretamente, da atividade absorptiva dos osteoclastos (Manogalas & Jilka, 1995). E os osteoclastos, por sua vez, também atuam sobre os osteoblastos, estimulando-os. Esta interação é explicada pela existência de uma comunicação entre osteoblastos e osteoclastos mediada pelo contato celular e por fatores segregados por eles, que fazem o ajuste fino da remodelação durante a homeostase óssea (Figura 1) (Kim et al., 2020).

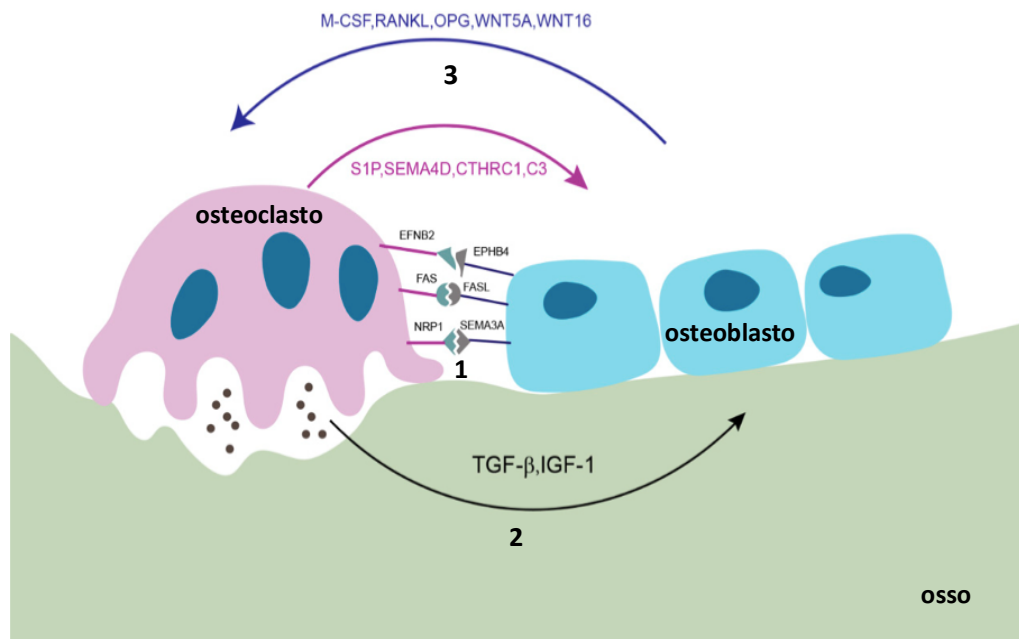


Figura 1. Mediadores-chave da interação osteoblasto-osteoclasto. (1) Osteoblastos-osteoclastos contactam-se diretamente através das interações entre EFNB2-EPHB4, FAS-FASL e NRP1-SEMA3A que regulam a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência celular. (2) A reabsorção mediada pelos osteoclastos liberta TGF-Beta e IGF-1 da matriz óssea para induzir a formação óssea pelos osteoblastos. (3) Os osteoblastos secretam M-CSF, RANKL, WNT5A que promovem a formação e o desenvolvimento dos osteoclastos assim como OPG e WNT16 que inibem a atividade osteoclástica. Por sua vez os osteoclastos secretam S1P, CTHRC1 e C3 que promovem a diferenciação osteoblástica e SEMA4D que suprime a diferenciação osteoblástica (Adaptado de Kim et al, 2020).

É de referir que outras células, como os osteócitos, os condrócitos, as células estaminais esqueléticas (precursoras de todos os tipos celulares maduros do esqueleto), as células endoteliais e as células imunes também participam do controle da homeostase óssea e, eventualmente, atuam na remodelação mediante a regulação dos osteoblastos ou dos osteoclastos (Kim et al., 2020).

Um desequilíbrio deste complexo ajuste do processo de remodelação, quando pende para a via catabólica, conduz a uma redução da DMO, que pode resultar em osteoporose.

1.3 Considerações gerais do tecido ósseo no processo de envelhecimento

O envelhecimento tem profunda influência na função das células do esqueleto e é um importante fator de risco para doenças ósseas degenerativas, como a osteoporose.

Mudanças metabólicas que ocorrem com o envelhecimento podem contribuir para o início e a progressão dessas doenças (Sheu e Cauley, 2011; Gastel e Carmeliet, 2021).

Uma das populações de células afetadas pelo envelhecimento é a população de células mesenquimais da medula óssea. Elas perdem o seu potencial osteogénico à custa da diferenciação adipogénica, pois as células mesenquimais da medula óssea também são precursoras de adipócitos, o que torna a osteoblastogénese e a adipogénese intimamente relacionadas (Sheu e Cauley, 2011; Veldhuis-Vlug e Rosen, 2017; Gastel e Carmeliet, 2021).

O tecido adiposo possui um importante papel no metabolismo corporal, para além da sua participação na síntese, no armazenamento e na libertação de lipídeos. Porém, o tecido adiposo medular ósseo é diferente dos demais tecidos adiposos, tanto na sua origem quanto nas suas características, apesar da sua exata função no ambiente medular ósseo ainda ser razão para investigação. Sabe-se que, além de poderem influenciar a hematopoiese, os adipócitos medulares libertam uma variedade de fatores que afetam a função dos osteoblastos e que podem contribuir para a fragilidade óssea observada nos idosos (Sheu e Cauley, 2011; Gastel e Carmeliet, 2021). Dentre esses fatores está a adiponectina, recentemente associada à redução da densidade mineral óssea, muito provavelmente por aumentar de maneira dose e tempo-dependente a expressão do RANKL (He et al, 2022). O próprio RANKL, fundamental à osteoclastogénese, também é produzido pelos adipócitos da medula óssea (Veldhuis-Vlug e Rosen, 2017).

Ainda, será de salientar que quando há uma fratura óssea, os adipócitos invadem o espaço da fratura prejudicando a reparação tecidual por favorecerem a formação de uma calosidade cartilaginosa ao invés de um tecido mineralizado (Hoffman et al, 2019).

Em resumo, para além dos dois tipos celulares principais no processo de remodelação óssea (osteoclastos e osteoblastos), há que considerar um terceiro, os adipócitos, que em interação com os dois primeiros participa do metabolismo ósseo, estando associado à osteoporose e ao risco de fraturas (Veldhuis-Vlug e Rosen, 2017).

1.4 Considerações gerais sobre a Osteoporose

A osteoporose é definida pela Organização Mundial da Saúde como uma doença sistêmica progressiva, caracterizada pela redução da massa óssea, pela deterioração da

microarquitetura do osso, com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas (Liu et al, 2019).

A osteoporose pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária. A primária não possui uma causa óbvia, está relacionada à idade, e tem maior incidência nas mulheres na pós-menopausa. Já a secundária tem como causa outras doenças, para além de poder ser induzida por fármacos específicos (Wang et al, 2022). Uma vez que a doença de interesse do presente estudo é a osteoporose primária, ela será tratada a partir de então apenas como osteoporose.

Como doença do envelhecimento, a osteoporose é uma preocupação crescente na população idosa, estimando-se que uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens após os 50 anos fará uma fratura osteoporótica ao longo da sua vida (Barsony et al., 2019). A projeção global para as próximas três décadas é de que o número de indivíduos com alto risco de fraturas duplicará, o que reforça essa preocupação para com os idosos e torna a osteoporose um sério problema de saúde pública. Vale a pena salientar que são essas fraturas que comprometem a qualidade de vida do doente, a tal ponto de poderem deixar sequelas potencialmente sérias e complexas, tanto físicas quanto psicossociais, para além de aumentarem a mortalidade. É ainda importante referir que a osteoporose se apresenta como doença silenciosa até que a fratura ocorra, tendo o paciente uma percepção subestimada do próprio risco de fratura (Liu et al, 2019; Fatahi et al, 2018).

O diagnóstico da osteoporose, bem como da redução da densidade mineral óssea ou baixa massa óssea (osteopenia), é clínico e é dado pela medição da densidade mineral óssea (DMO) que, inclusive, é também utilizada como preditora de fraturas osteoporóticas (Fatahi et al, 2018). Somado à densidade mineral óssea, o índice do osso trabecular (TBS) também pode ser utilizado na avaliação do risco de fratura por estar associado a fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa e em homens com idade superior a 50 anos (ISCD, 2019). Tanto a densidade mineral óssea quanto o índice do osso trabecular podem ser obtidos através da densitometria óssea (DXA: *Dual-energy X-ray absorptiometry*), mediante o uso de *softwares* específicos. Outra importante consideração na avaliação do risco para osteoporose/fratura é a recolha dos fatores de risco clínicos do paciente (Liu et al, 2019).

Com relação às estratégias de prevenção e tratamento da osteoporose, para além da terapêutica farmacológica, estão recomendadas alterações no estilo de vida, que traduzem a atuação nos fatores de risco modificáveis. São recomendadas a prática regular de atividade física, ter uma dieta equilibrada, não fumar e adotar uma ingestão de álcool limitada. No que diz respeito à dieta balanceada, a orientação é ter um aporte adequado de cálcio, vitamina D e proteínas, assim como de outros elementos importantes à saúde óssea, como zinco, magnésio, vitaminas A, C, K e do complexo B, potássio e sódio (Fatahi et al, 2018; Rodrigues et al, 2018).

Este último, o sódio, é encontrado na alimentação predominantemente na forma de sal de cozinha e faz parte do senso comum o conhecimento de que ele está relacionado à Hipertensão arterial. Todavia, estudos têm relacionado o sódio a outras doenças, inclusive à osteoporose, tema alvo deste estudo.

1.5 Considerações sobre o sódio e o metabolismo ósseo

Muito embora seja pouco divulgada a informação sobre o consumo de sal e sua influência no metabolismo ósseo, alguns estudos tratam desta interrelação.

A relação mais conhecida é a de que uma elevada ingestão de sódio pode configurar um fator de risco para a osteoporose, por aumentar a excreção urinária de cálcio (Heaney, 2006). Por outro lado, a hiponatremia é também considerada um fator de risco para fraturas e está associada a osteoporose (Hannon & Verbalis, 2014; Usala et al., 2015). Estes estudos evidenciam que, na relação entre o sódio e o metabolismo ósseo, tanto a sua carência quanto o seu excesso são deletérios à massa óssea. Embora os mecanismos e as vias celulares que explicam esta relação ainda não estejam totalmente elucidados, o fator comum parece ser a resposta inflamatória induzida pelo sódio.

A regulação do equilíbrio do sódio é bastante complexa, tendo os rins um papel fundamental nesta regulação. Com o objetivo de manter o volume extracelular constante, os rins equilibram a excreção urinária de eletrólitos e de água de acordo com a ingestão de sódio e de fluidos. Nesta regulação destaca-se a participação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) renal, que promove a retenção do sódio em condições de baixo consumo de sal. Ainda, na porção distal do nefrônio (sensível a aldosterona) são expressos canais epiteliais de sódio (ENaCs), que estão aumentados em número e em atividade quando em condições de baixo sódio sérico. Ou seja, o SRAA

atua mediante a ação da aldosterona sobre o canal epitelial de sódio (Schild, 2010). Todavia, a angiotensina, principal efetor do SRAA, bem como a vasopressina também atuam na regulação do ENaC (Wang et al, 2016).

Inversamente, quando há uma elevada ingestão de sódio, ou o ião é eliminado pelos rins ou pode ser armazenado pelos glicosaminoglicanos, que atuam como um tampão em alguns tecidos. Este tamponamento, porém, tem um custo funcional. Quando o sódio é armazenado pelos glicosaminoglicanos do endotélio vascular, este armazenamento faz-se à custa de uma disfunção do glicocálice endotelial, o que causa infiltração de macrófagos, inflamação vascular e alterações locais na concentração de angiotensina II e aldosterona (Targonski et al 2020). Ainda, foi observado que quando se degrada experimentalmente o glicocálice endotelial com heparanase (uma endoglicosidase) há um aumento da adesão de monócitos nas células endoteliais, que iniciam a inflamação vascular (Schierke et al, 2017). Estes dados mostram que o glicocálice endotelial é fundamental à adequada função vascular e que esta função pode ser alterada pelo sódio.

Ainda, a disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio, sendo o principal vasodilatador endotelial o óxido nítrico (NO). Estudos mostram que a perda da resposta vasodilatadora mediada pelo óxido nítrico em resposta a uma dieta rica em sal, pode ser mediada por inibidores endógenos da sintase do óxido nítrico (NOS), e por vários fatores que impedem a biodisponibilidade do NO (Wilcox, 2012), nomeadamente: 1- um possível aumento da enzima conversora da angiotensina (ECA) e da atividade do sistema renina angiotensina vascular (Kurtz et al., 2019); 2- um aumento da rigidez do endotélio vascular e um aumento exacerbado da atividade do canal epitelial de sódio (ENaC) nas células endoteliais (Warnock et al., 2014); 3- pela ação da heparanase (Arfian et al 2019).

Assim, todos estes dados demonstram que a disfunção do endotélio envolve a participação de uma resposta inflamatória mediada pelo SRAA vascular e induzida pelo sódio. E a disfunção endotelial está associada à osteoporose, como demonstrado por Singh et al (2021), em mulheres na pós-menopausa.

Para além do SRAA renal e vascular, o SRAA também está presente no tecido ósseo, onde ativa respostas locais, promotoras da reabsorção e inibidoras da formação óssea, resultando em redução da densidade mineralóssea (Mo et al, 2020). Ainda, há

estudos que sugerem que a ação óssea reabsortiva da angiotensina II pode ser mediada pelos recetores de angiotensina tipo 1 (Kaneko et al 2011).

Tanto os osteoblastos como os osteoclastos expressam a enzima conversora de angiotensina (ECA), os recetores de angiotensina tipo 1 e tipo 2, bem como recetores de aldosterona (recetores de mineralocorticoides) (Mo et al, 2020).

A figura 2 ilustra a composição do SRAA e seus efeitos sobre o metabolismo ósseo.

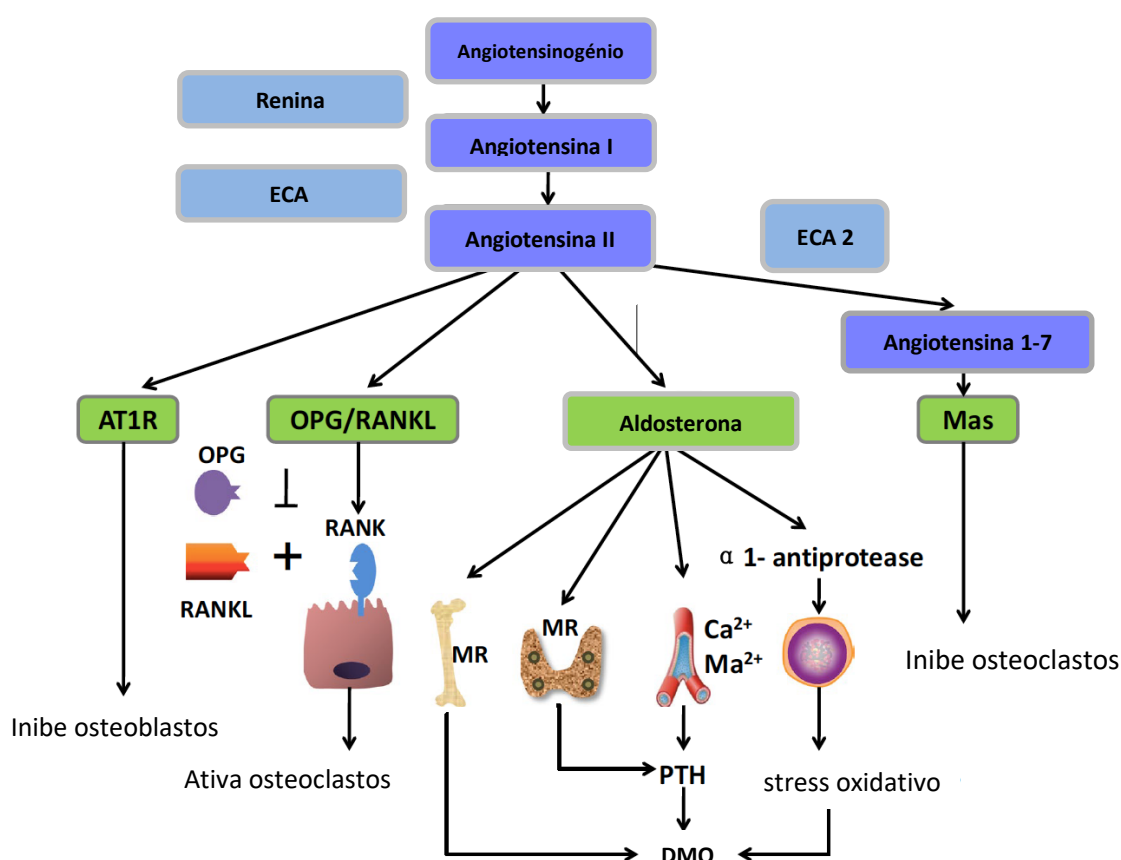


Figura 2. Composição do SRAA e seus efeitos no metabolismo ósseo. (Adaptado de Mo et al,2020).

Em síntese, a figura 2 ilustra que os efeitos do SRAA são mediados por dois eixos. O primeiro é o eixo clássico da ECA/Angiotensina II, que possui propriedades pró-inflamatórias e que é responsável pela redução da densidade mineral óssea. O segundo eixo é o da ECA2/Angiotensina (1-7), que tem propriedades anti-inflamatórias e inibe a atividade osteoclástica, geralmente compensando o efeito do eixo clássico em condições fisiológicas (Mo et al, 2020).

Os efeitos do SRAA ósseo sobre os osteoclastos têm sido relacionados com a via do RANKL-RANK, como demonstrado por Shimizu et al (2008), com formação e ativação dos osteoclastos quando da interação do RANKL com as células precursoras dos osteoclastos. Corroborando esta relação, outro estudo indicou que o SRAA ósseo induz a expressão gênica do RANKL e dos osteoclastos, além de promover a formação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (Tanaka et al, 2018). Por outro lado, a via da WNT/Beta-catenina, fundamental para a diferenciação osteogênica e para a formação óssea, é modulada pelo SRAA ósseo com consequente supressão da formação óssea e da diferenciação osteogênica (Klavdianou et al, 2017). Estes são efeitos da ativação da via clássica do SRAA.

Relativamente à via da Angiotensina (1-7), um estudo num modelo de osteoporose em ratas ovariectomizadas, demonstrou uma sub-regulação desta via, que quando restaurada pela infusão de Angiotensina (1-7), aumenta a mineralização óssea e reduz a atividade osteoclástica (Mo et al, 2020).

A aldosterona, outro componente do SRAA, pode induzir a desmineralização óssea mediante atuação nos recetores mineralocorticoides encontrados nos ossos e nas paratireoides (hiperparatireoidismo secundário), e mediante a geração de espécies reativas de oxigénio. Ainda, a aldosterona atua na ativação do canal epitelial de sódio, abundantemente expresso nos osteoblastos e nas células mesenquimais (Mo et al, 2020; Wang et al, 2016).

Em resumo, o SRAA renal, vascular e ósseo, bem como o canal epitelial de sódio nos referidos tecidos, atuam sobre o metabolismo ósseo, de maneira a influenciar a densidade mineral óssea.

1.6 Considerações genéticas sobre o metabolismo do sódio e o tecido ósseo

Um dos maiores avanços da investigação no campo da biologia óssea tem sido o estudo da genética da osteoporose, de modo a estar bem estabelecido que variações na densidade mineral óssea são determinadas pelos genes, para além de serem influenciadas por fatores ambientais. Vários polimorfismos genéticos têm sido relacionados à DMO, sendo os mais estudados: o gene do recetor da vitamina D, o gene do colágeno tipo I $\alpha 1$ e o gene do recetor- α do estrogénio (Pouresmaeili et al, 2018).

Neste estudo, foram avaliados os seguintes polimorfismos genéticos associados ao metabolismo do sódio (Tabela 1):

1.6.1 Angiotensinogénio (AGT)

O angiotensinogénio é uma glicoproteína plasmática predominantemente produzida pelo fígado que, quando clivada pela renina, se transforma em angiotensina I. Ele é o substrato para todos os peptídeos do SRA. O gene do AGT é positivamente regulado pela angiotensina II através do fator de ativação nuclear kappa-B. Os glicocorticoides e o estrogénio também regulam positivamente o AGT. Dentre os tecidos extra-hepáticos que sintetizam o AGT destaca-se o tecido adiposo, o que justifica as potenciais associações sugeridas entre AGT e a obesidade em humanos (Wu et al, 2011).

O polimorfismo do AGT é uma variação de nucleotídeo único (SNP: *single nucleotide polymorphism*), cuja localização é 1q42.2. O alelo T promove uma variação da proteína e está associado ao risco de fratura osteoporótica (Usategui-Martín et al, 2020).

1.6.2 Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

A ECA é uma zinco-metalopeptidase que cliva vários substratos de relevância fisiológica, incluindo a angiotensina. Os seus níveis séricos e celulares, bem como a sua atividade enzimática são geneticamente determinados por polimorfismo de inserção/deleção (I/D), localizados no cromossoma 17q23.3. Os portadores do alelo D estão expostos a altos níveis de Angiotensina II, por aumento da atividade enzimática (Figueró et al, 2016). No que se refere ao tecido ósseo, o alelo D está associado à osteoporose em mulheres turcas na pós-menopausa (Cakmak et al, 2015).

Como ilustrado na Figura 1, a reabsorção mediada pelos osteoclastos liberta TGF- β da matriz óssea para induzir a formação óssea pelos osteoblastos. O TGF- β 1 é uma das mais abundantes proteínas da matriz óssea. A sua forma ativa recruta células da linhagem mesenquimal a se diferenciarem em osteoblastos (Kim et al, 2020). A ECA pode atuar neste processo pelo fato de também degradar o peptídeo N-Acetil-Seril-Aspartil-Prolina (Ac-SDKP), um inibidor da proliferação das células estaminais hematopoiéticas, com propriedades anti-inflamatórias e anti-fibróticas (Sharma et al 2008). Fang et al (2018) relataram a influência da ECA na matriz extracelular óssea, uma vez que a deleção

da ECA foi capaz de inibir a formação de tecido cicatricial mediante a redução dos níveis teciduais de TGF- β 1 na medula óssea. Em síntese, níveis adequados da ECA parecem ser necessários para a diferenciação das células ósseas e para a formação de uma matriz óssea funcional.

1.6.3 Recetor tipo 1 da Angiotensina II (AGTR1)

O ATR1 é um recetor que pertence à via clássica da Angiotensina II. Está acoplado à proteína G, e quando ativado aciona a via intracelular da fosfolipase C, promovendo um influxo de Ca^{++} .

O polimorfismo AGTR1 é uma variação de nucleotídeo único (SNP: *single nucleotide polymorphism*), de localização 3q24, largamente estudado pelo seu interesse nas doenças cardiovasculares. O polimorfismo AGTR1 rs5186 não está numa região codificadora, mas na região 3'-UTR, e tem mostrado influenciar a estabilidade de transcrição do RNAm (Fung et al, 2011). A presença do alelo C aumenta a sua expressão e está relacionado com a produção de espécies reativas de oxigénio (Zhang et al, 2013) e a ativação do fator kB (Musso et al, 2019), podendo assim se relacionar à perda de massa óssea.

1.6.4 Canal Epitelial de Sódio (ENaC)

O ENaC é um canal iónico altamente seletivo ao Na^+ (influxo), constituído por 3 subunidades homólogas α , β e γ . A subunidade γ aumenta em expressão e atividade em resposta à dieta com baixo teor de Na^+ , e a sua clivagem é o parâmetro que melhor se correlaciona com o aumento da atividade do canal (Schild, 2010).

O polimorfismo SCNN1G refere-se à subunidade γ do ENaC, é uma variação de nucleotídeo único (SNP: *single nucleotide polymorphism*), cuja localização é no cromossoma 16p12.2. O alelo C está associado a um aumento da atividade do canal e a uma menor excreção urinária (24 h) de sódio quando comparado aos genótipos heterozigótico e homozigótico selvagem na população coreana (Yang et al, 2018). Uma vez regulado pela aldosterona, alterações neste canal poderiam estar relacionadas ao efeito do SRAA no metabolismo ósseo.

Tabela 1. Quadro resumo dos polimorfismos genéticos analisados.

| Gene | Alteração nucleotídica | Nu- | Alelo | Possível efeito da variação alélica | Direção esperada do efeito no risco (osteoporose) | Percentagem do alelo menos frequente (MAF) |
|---------------------|--|-----|-------|--|---|--|
| AGT rs4762 | C:T - substituição de uma citosina (C) por uma timina (T) | | T | variação na proteína angiotensinogénio | Aumento | 12% |
| ECA rs4646994 | inserção / deleção sequência Alu (287-bp) no intrão 16 | | D | aumento da atividade do ECA | Aumento | 34% |
| AGTR1 rs5186 | A:C - substituição de uma adenina (A) por uma citosina (C) | | C | aumenta a expressão do AGTR1 | Aumento | 29% |
| SCNN1G rs4073291 | A:C - substituição de uma adenina (A) por uma citosina (C) | | C | aumento da atividade do canal de sódio | Aumento | 23% |

AGT, angiotensinogénio, ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, recetor 1 da angiotensina; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio; MAF, *minor allele frequency*. Percentagem do alelo menos frequente na população europeia (dbSNP/ALFA. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4762#frequency_tab) para AGT, AGTR1 e SCNN1G. Para a ECA, percentagem de amostragem da população portuguesa (Gil, 2016).

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

O objetivo geral deste estudo é determinar se os polimorfismos genéticos de genes envolvidos no metabolismo do sódio podem associar-se a alterações da massa óssea, inclusive a osteoporose.

Objetivos Específicos:

- Estudar a influência de polimorfismos genéticos do SRAA (AGT, ECA, AGTR1) e do ENaC (SCNN1G) na suscetibilidade para as alterações da massa óssea e do risco de fratura.
- Estudar a relação de parâmetros antropométricos, sociodemográficos e metabólicos, tanto clínicos como bioquímicos, com as alterações da massa óssea e do risco de fratura.
- Relacionar os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e metabólicos com os polimorfismos genéticos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Caracterização da amostra populacional

O presente estudo incluiu uma amostra de 254 indivíduos selecionada de uma população de doentes da consulta de endocrinologia da Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa Lda. (CEDML).

Durante a avaliação clínica dos doentes, além de terem sido recolhidos parâmetros antropométricos e sociodemográficos, foram recolhidas amostras de sangue periférico para as avaliações bioquímicas e genéticas.

Ainda, todos os indivíduos foram submetidos à avaliação da densidade mineral óssea (DMO) por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*) e, posteriormente, foram categorizados em três grupos, de acordo com os critérios diagnósticos de osteoporose da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2019). De acordo com os referidos critérios, a osteoporose pode ser diagnosticada em mulheres na pós menopausa, na peri-menopausa e em homens com idade igual ou superior a 50 anos se o T-score do colo do fêmur, do fêmur proximal total ou da região lombar for menor ou igual a -2,5 desvios padrão. Em certas circunstâncias, onde uma das áreas citadas apresenta dificuldade de acesso, pode-se utilizar o terço (1/3) do rádio. Para o diagnóstico de densidade mineral óssea reduzida (baixa massa óssea ou osteopenia) os valores do T-score estão entre -2,5 e -1 desvios padrão. Valores acima de -1 desvio padrão são considerados como densidade mineral óssea normal.

O grupo controlo foi denominado Densidade mineral óssea normal (DMO-N; N=85). Os grupos com alteração da DMO foram denominados Densidade mineral óssea reduzida (DMO-R; N=86) e Osteoporose (OST; N=83).

Uma vez que foi observada a não unanimidade da terapêutica com fármacos antirreabsortivos nos pacientes com alteração da massa óssea, e para avaliar se havia influência da terapêutica sobre os parâmetros estudados, os grupos DMO-R e OST foram unificados e então divididos em tratados (C/TTO; N=101) e não tratados (S/TTO; N=68). O diagrama a seguir ilustra a divisão em grupos da população estudada.

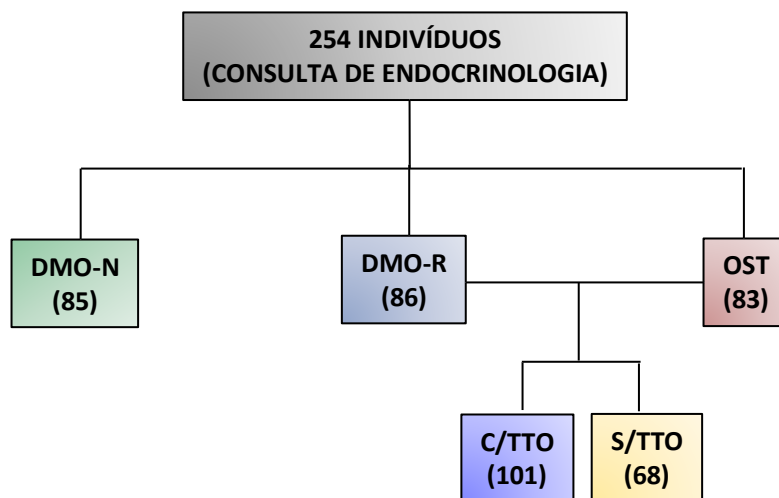


Diagrama da divisão populacional em grupos, de acordo com a DMO e com o uso de terapêutica antirreabsortiva.

3.2 Critérios de inclusão

É de ressaltar que foram elegíveis para este estudo tanto homens quanto mulheres, desde que estas estivessem na peri ou na pós-menopausa e que aqueles tivessem idade igual ou superior a 50 anos, obedecendo os critérios diagnósticos para a osteoporose utilizados.

Outro critério de inclusão foi a capacidade de fornecer o consentimento informado e esclarecido.

3.3 Critérios de exclusão

No grupo DMO normal (controlo) não foram considerados indivíduos que utilizavam fármacos com ação sobre o metabolismo ósseo.

Apesar de a corticoterapia prolongada poder afetar o metabolismo ósseo, não foram excluídos indivíduos em cujo historial havia o relato de corticoterapia prolongada pelo fato de o N ser muito pequeno e semelhante entre os grupos controlo (DMO-N) e OST (N=2).

Doentes oncológicos em tratamento não participaram do estudo.

Não foram considerados indivíduos com capacidade intelectual comprometida.

3.4 Parâmetros avaliados

3.4.1 Parâmetros antropométricos e sociodemográficos

Os parâmetros antropométricos recolhidos foram o peso em quilograma (Kg) e a estatura em metros (m), obtidos através de procedimentos padrão. Através destes parâmetros realizou-se o cálculo do índice de massa corporal (IMC), pela fórmula [peso (Kg) / altura² (m)]. Ainda, a altura foi utilizada para calcular o Índice de Massa Gorda (FMI - *Fat Mass Index*), pela fórmula [massa gorda (Kg) dada pela DXA / altura² (m)].

Os parâmetros sociodemográficos recolhidos foram o sexo e a idade.

3.4.2 Parâmetros clínicos

Para além da densidade óssea, os participantes também foram caracterizados quanto aos seguintes parâmetros clínicos: Excesso ponderal ou Obesidade, Hipertensão arterial, Diabetes mellitus, Síndrome metabólica e Dislipidemia.

O racional para esta caracterização foi determinado pelo fato de a população em estudo ter excesso ponderal (82,28%) e pelo fato de a obesidade predispor a doenças como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus que, em associação, configuraram a síndrome metabólica (Rinonapoli et al 2021).

3.4.2.1 Critérios para a caracterização dos parâmetros clínicos

O critério para a caracterização ponderal (normal, excesso ponderal, obesidade) baseou-se no Índice de Massa Gorda (FMI), devido a sua maior acuidade, comparativamente ao IMC (Kelly et al., 2009).

A Hipertensão arterial, a Diabetes mellitus e a Dislipidemia foram caracterizadas pela descrição do historial clínico e pela terapêutica farmacológica aplicada.

A Síndrome metabólica foi caracterizada com base nos critérios estabelecidos pelo Consenso Internacional para definição da Síndrome metabólica - "*Harmonizing the Metabolic Syndrome*" (Alberti et al., 2009). Os parâmetros considerados foram a pressão arterial, os níveis de HDL e triglicéridos, a glicemia em jejum e a obesidade central. Na presença de pelo menos três dos cinco critérios, o diagnóstico foi estabelecido. É de referir que fármacos para hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia foram igualmente considerados. Com relação a obesidade central, os critérios foram a presença de esteatose hepática (diagnosticada por ecografia abdominal) e/

hipertrigliceridemia, ao invés da circunferência abdominal, uma vez que não houve registro deste dado.

Cabe ressaltar que os parâmetros clínicos considerados neste estudo não são excludentes. Ou seja, muitas vezes havia coexistência de 2 ou mais parâmetros no mesmo indivíduo.

3.4.2.2 Risco de fratura

Dado que a população estudada foi majoritariamente composta por indivíduos acima do peso, com relação ao risco de fratura (RF), realizou-se o cálculo da razão DMO_{Lombar}/IMC , proposto para indivíduos com excesso ponderal/obesidade pela Associação Americana de Endocrinologistas, pelo fato de ter uma ótima correlação com o TBS (*trabecular bone score*) (Tucker, 2018). Quanto maior a razão DMO_{Lombar}/IMC , menor o risco de fratura.

Uma vez que o IMC não faz distinção entre massas gorda e magra, e tendo acesso ao índice de massa gorda, foi proposto o mesmo racional da razão anterior, porém utilizando o FMI no denominador (DMO_{Lombar}/FMI), para observar se a massa gorda é boa preditora do risco de fratura, na medida em que houver correlação direta entre as 2 razões.

3.4.3 Parâmetros bioquímicos

Durante o processo de avaliação clínica, foram colhidas amostras de sangue para posteriores avaliações bioquímicas e genéticas.

Os parâmetros bioquímicos listados abaixo foram analisados através do método padrão dos laboratórios de análises clínicas Dr. David Santos Pinto e Dr. Joaquim Chaves.

- Glicemia, Insulina, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Cálcio total, Cálcio ionizado, Fósforo, Paratormona (PTH), Fração óssea da Fosfatase Alcalina ($FA_{óssea}$), Osteocalcina, Leptina, Adiponectina, Proteína C reativa de ultra-sensibilidade (PCR_{us}), Sódio, Potássio, Uréia, Creatinina, Ferritina, Ácido Úrico, Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), Gama glutamil transpeptidase (GGT).

Para avaliar a resistência e/ou a sensibilidade à insulina foram calculados os índices $HOMA_{IR}$ (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) e QUICKI

(*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), mediante os valores da glicemia e da insulínia (Borai et al., 2011).

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = [(\text{glicemia jejum (mmol/L)} \times \text{insulina jejum (mU/L)}) / 22,5]$$

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{insulina jejum (mU/L)}) + \log(\text{glicemia jejum (mg/dL)})]$$

A atividade da Enzima Conversora da Angiotensina ($\text{ECA}_{\text{atividade}}$) foi determinada no Laboratório de Genética da FMUL, por espectrofotometria, a 37°C, seguindo o decréscimo de absorvência a 346 nm do FAPGG durante 15 min, adaptado de Faure-Delaneuf e colaboradores (1998).

3.5 Estudos genéticos

3.5.1 Colheita e processamento de sangue periférico

As amostras de sangue periférico foram colhidas em um tubo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Após a colheita, o sangue foi conservado a uma temperatura de – 20°C, até a realização da extração do ADN.

3.5.2 Extração de ADN genómico

O ADN genómico foi extraído de sangue total utilizando um método de extração não enzimático e adaptado do método descrito por Lahiri e Nurnberger (1991).

3.5.3 Avaliação da concentração e do grau de pureza do ADN extraído

A avaliação da concentração e do grau de pureza do ADN extraído foram determinadas espectrofotometricamente através da leitura da absorvência a 260 nm e da razão entre as absorvências a 260 e 280 nm, respectivamente, no NanoDrop® (ND-1000, *Thermo Scientific*). A solução de TE foi utilizada como referência.

A relação entre as absorvências 260 e 280 nm ($\text{Abs}_{260}/\text{Abs}_{280}$) fornece uma estimativa da pureza dos ácidos nucleicos. Uma amostra de ADN é considerada pura quando apresenta uma razão com o valor entre 1,8 e 2. Se a razão apresentar valores inferiores, pode indicar a existência de contaminação por proteínas e, se os valores forem superiores a 2, pode indicar uma possível contaminação por RNA ou solventes.

3.5.4 Variantes genéticas polimórficas analisadas

Os polimorfismos genéticos estudados encontram-se descritos na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Polimorfismos genéticos analisados, localização do cromossoma e respetivas alterações

| Polimorfismo | Identificação SNP | Cromossoma | Alelo Ancestral | Alelo Mutante |
|--------------|-------------------|------------|-----------------|---------------|
| AGT | rs4762 | 1q42.2 | C | T |
| ECA | rs4646994 | 17q23.3 | I | D |
| AGTR1 | rs5186 | 3q24 | A | C |
| SCNN1G | rs4073291 | 16p12.2 | A | C |

AGT, angiotensinogenio; ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, recetor 1 da angiotensina; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio; SNP, polimorfismo de nucleotídeo único.

3.5.5 Genotipagem dos polimorfismos genéticos

3.5.5.1 Determinação genética

A análise do polimorfismo de inserção/deleção da ECA foi realizada por PCR (reação de polimerização em cadeia). Os demais polimorfismos (AGT, AGTR1 e SCNN1G) foram determinados por *Endpoint genotyping*.

3.5.5.1.1 Detecção das variantes genéticas polimórficas ECA I/D

A técnica de PCR permite que uma zona específica do genoma seja multiplicada milhares de vezes, partindo de um conhecimento prévio da região de interesse a amplificar. Para tal foi utilizado o termociclador 2720 *Thermal Cycler* da Applied Biosystems, de acordo com as condições apresentadas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2. Resumo das condições de amplificação utilizadas para determinação do genótipo do polimorfismo da ECA.

| Polimorfismo | Condições PCR | Componentes PCR |
|--------------|------------------------------------|--------------------------------|
| ECA | 35 ciclos | ADN: 10 µL (200ng) |
| | Desnaturação: 45 s a 94°C | Primer F: 1 µL, 10 pmol |
| | Anneling: 45 s a 58°C | Primer R: 1 µL, 10 pmol |
| | Extensão: 45 s a 72°C | Master Mix: 12,5 µL |
| | Extensão final: 32 s a 72°C | DMSO: 1,25 µL |

ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, reação de polimerização em cadeia.

Os produtos amplificados foram separados por eletroforese em gel de agarose previamente corado com brometo de etídio, e as bandas visualizadas por fluorescência à luz UV num transiluminador (Genosmart, VWR). A metodologia utilizada para a separação dos diversos fragmentos encontra-se na Tabela 3.3.

Tabela 3.3. Resumo das condições utilizadas na eletroforese para determinação dos genótipos do polimorfismo da ECA.

| Polimorfismo | Condições do gel | Genótipo possível |
|--------------|------------------|-------------------|
| ECA | 2% | II - 477 pb |
| | 110 volts | ID - 477+190 pb |
| | 60 min | DD - 190 pb |

ECA, enzima conversora da angiotensina; I, inserção; D, deleção. Pb, pares de bases.

A análise dos resultados foi realizada utilizando um marcador molecular de 50 pb (Invitrogen) e um controlo negativo contendo 10 µL de água deionizada (sem adição de ADN).

3.5.5.1.2 Detecção das variantes genéticas polimórficas AGT C/T, AGTR1 A/C e SCNN1G A/C.

Os polimorfismos AGT C/T, AGTR1 A/C e SCNN1G A/C foram determinados pela técnica de *Endpoint genotyping*. Esta técnica combina a metodologia do PCR com um mecanismo de deteção e quantificação por fluorescência. A fluorescência que é produzida pelas amostras, à medida que o ADN vai sendo amplificado, cresce de uma forma proporcional. O termociclador então detecta a fluorescência produzida de maneira a ser possível observar a reação e a apresentação dos resultados em tempo real. Nesta técnica o termociclador utilizado foi o *LightCycler 480 Instrument I, 96 multiwell plate* (Roche).

Todas as sequências de ADN de interesse foram amplificadas e genotipadas segundo as condições descritas na Tabela 3.4. Os componentes utilizados nesta técnica estão descritos na Tabela 3.5.

Tabela 3.4. Condições de amplificação/genotipagem utilizadas no Endpoint genotyping.

| Polimorfismo | Condições do gel |
|--------------|------------------------------------|
| AGT C/T | Pré-incubação: 95°C, 10 min |
| | 40 ciclos |
| AGTR1 A/C | Amplificação: |
| | 95°C, 5 s |
| SCNN1G A/C | 60°C, 1 min |

AGT, angiotensinogénio; AGTR1, recetor 1 da angiotensina; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio.

Tabela 3.5. Componentes utilizados no Endpoint genotyping.

| Polimorfismo | Componentes |
|--------------|--|
| AGT C/T | 5ng ADN (250/ [ADN]ng/μL) + H2O até 50 μL ADN: 6,75μL, 5ng TaqMan™ SNP: 0,75μL TaqMan™ Master Mix - 7,5μL |
| AGTR1 A/C | 5ng ADN (250/ [ADN]ng/μL) + H2O até 50 μL ADN: 6,75μL, 5ng TaqMan™ SNP: 0,75μL TaqMan™ Master Mix - 7,5μL |
| SCNN1G A/C | 5ng ADN (250/ [ADN]ng/μL) + H2O até 50 μL ADN: 6,75μL, 5ng TaqMan™ SNP: 0,75μL TaqMan™ Master Mix - 7,5μL |

AGT, angiotensinogénio; AGTR1, recetor 1 da angiotensina; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio.

3.6 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada por SPSS 25.0 (IBM) e pelo Graphpad Prism 9.4.1. No final dos estudos clínicos, bioquímicos e genéticos, os dados foram inseridos numa base de dados, respeitando a confidencialidade da identidade dos participantes.

Para a análise estatística foi considerada a divisão dos indivíduos em três grupos com base na DMO: Densidade óssea normal, densidade óssea reduzida e osteoporose. Ainda com base na DMO e no uso de terapêutica antirreabsortiva realizou-se outra

divisão em três grupos DMO normal, com e sem terapêutica. A população total também foi analisada. Os parâmetros bioquímicos foram tratados como variáveis contínuas. As condições clínicas foram tratadas como variáveis categóricas.

Em relação aos polimorfismos estudados, estes foram avaliados estatisticamente segundo os três modelos: modelo codominante (três genótipos em separado), modelo dominante (agrupando genótipo homozigótico selvagem com o heterozigoto) e modelo recessivo (agrupando genótipo homozigótico mutado com o heterozigoto).

A análise descritiva foi realizada assumindo análise uni e bivariada. Para variáveis contínuas foi inicialmente testada a sua normalidade pelo teste não paramétrico de *Kolmogorov-Smirnov*. Como existiu pelo menos uma variável com distribuição não normal, todas as variáveis foram analisadas recorrendo a testes não paramétricos e foram descritas utilizando a média e o intervalo de confiança a 95%. Para descrever as variáveis categóricas foram usadas frequências absolutas e relativas. Na análise bivariada, as comparações entre variáveis categóricas foram realizadas pelo teste Qui-Quadrado ou pelo teste de *Fisher*. Para as variáveis contínuas as comparações estatísticas foram realizadas pelos testes não paramétricos *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis*. Nos parâmetros bioquímicos com variância homogênea utilizou-se a ANOVA. Foram ainda efetuadas correlações entre variáveis contínuas e considerados resultados estatisticamente significativos para $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da população estudada

4.1.1 Descrição geral da população

Os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos estudados, bem como o risco de fratura, encontram-se descritos na tabela 4.1.

Tabela 4.1. Descrição da População para os parâmetros antropométricos, sociodemográficos, bioquímicos e risco de fratura.

| Parâmetros | N | Média | [IC 95%] |
|---|-----|--------|---------------|
| Idade (anos) | 254 | 62,23 | 61,13-63,32 |
| IMC (kg/m ²) | 254 | 29,41 | 28,87-29,95 |
| FMI (kg/m ²) | 254 | 10,82 | 10,44-11,19 |
| Massa gorda total (Kg) | 254 | 26,48 | 25,63-27,32 |
| Massa magra total (Kg) | 254 | 44,42 | 43,34-45,50 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 254 | 0,032 | 0,031-0,089 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 254 | 0,094 | 0,033-0,099 |
| Glicose (mmol/L) | 190 | 5,41 | 5,16-5,67 |
| Insulina (μU/mL) | 177 | 8,99 | 7,95-10,03 |
| HOMA _{IR} | 177 | 2,13 | 1,85-2,42 |
| QUICKI | 177 | 0,35 | 0,35-0,36 |
| IGF1 (mmol/L) | 202 | 19,61 | 16,43-22,80 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 220 | 112,65 | 105,36-119,94 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 222 | 204,61 | 198,9-210,3 |
| HDL (mg/dL) | 220 | 58,63 | 56,80-60,46 |
| LDL (mg/dL) | 212 | 123,33 | 118,15-128,50 |
| Leptina (ng/mL) | 145 | 57,74 | 47,60-67,87 |
| Adiponectina (ng/mL) | 146 | 14022 | 12439-15605 |
| Potássio (mmol/L) | 166 | 4,61 | 4,56-4,66 |
| Sódio (mmol/L) | 166 | 139,15 | 138,85-139,45 |
| Uréia (mg/dL) | 166 | 39,02 | 37,43-40,60 |
| Creatinina (mg/dL) | 166 | 1,06 | 1,03-1,09 |
| Atividade ECA (U/L) | 87 | 12,47 | 10,69-14,24 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 166 | 0,31 | 0,24-0,37 |
| Ferritina (μg/dL) | 166 | 96,08 | 91,29-100,88 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 156 | 5,53 | 4,61-6,44 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 154 | 23,04 | 21,46-24,62 |
| AST (SGOT) (U/L) | 154 | 26,89 | 24,22-29,54 |
| Gama GT (U/L) | 150 | 29,21 | 24,76-33,65 |
| Cálcio (mg/dL) | 94 | 10,09 | 8,80-11,38 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 89 | 1,1 | 1,08-1,11 |
| Fósforo (mg/dL) | 92 | 3,41 | 3,30-3,53 |
| PTH (pg/mL) | 205 | 51,67 | 48,10-55,24 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 184 | 11,43 | 10,72-12,15 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 176 | 6,57 | 5,34-7,79 |

IMC, índice de massa corporal (kg/m²); FMI, fat mass index, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança.

Na tabela 4.2 encontram-se os parâmetros clínicos da população estudada, ilustrados na figura 4.1.

Tabela 4.2. *Frequência das principais condições clínicas*

| Parâmetros | POP. TOTAL (N=254) |
|-------------------------------|--------------------|
| | N (%) |
| Excesso ponderal ou Obesidade | 209 (82,28) |
| Hipertensão Arterial | 150 (59,05) |
| Síndrome Metabólica | 83 (32,67) |
| Terapêutica com Estatinas | 96 (37,79) |
| Diabetes Mellitus | 58 (22,83) |

N, número de indivíduos; (%), frequência relativa.

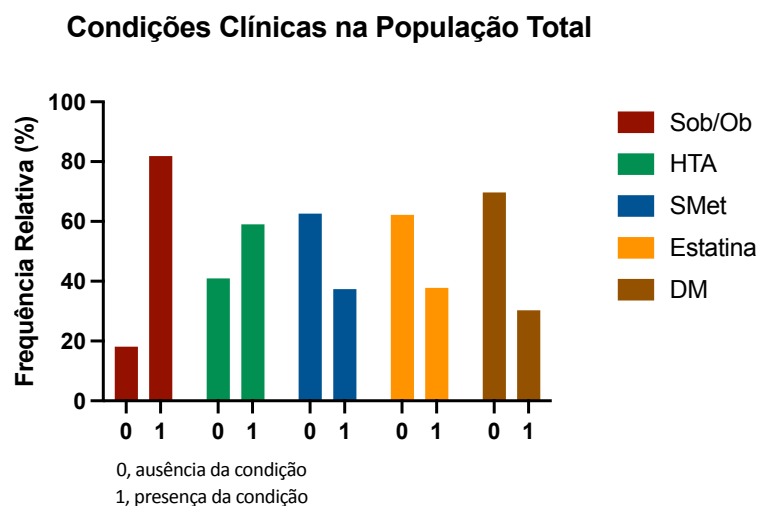


Figura 4.1. Distribuição relativa das principais condições clínicas na População geral. *DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; Sob/Ob, excesso ponderal/obesidade. HTA, Hipertensão arterial; SMet, síndrome metabólica; DM, diabetes mellitus.*

Na Tabela 4.3 encontram-se as amostras utilizadas para a realização do estudo genético. A amostragem variou de acordo com o polimorfismo estudado.

Tabela 4.3. Descrição da População para os parâmetros genéticos

| Polimorfismos Genéticos | N (%) | |
|-------------------------|-------|-------------|
| AGT (N = 243) | CC | 198 (81,5%) |
| | CT | 43 (17,7%) |
| | TT | 2 (0,8%) |
| ECA (N = 186) | II | 27 (14,5%) |
| | ID | 83 (44,6%) |
| | DD | 76 (40,8%) |
| AGTR1 (N = 241) | CC | 0 |
| | CA | 122 (50,6%) |
| | AA | 119 (49,4%) |
| SCNN1G (N = 235) | AA | 149 (63,4%) |
| | CA | 78 (33,2%) |
| | CC | 8 (3,4%) |

Os valores para os genótipos e respectivos alelos representam frequências absolutas (frequência relativa, %); AGT, angiotensinogénio; ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, recetor tipo 1 da angiotensina II; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio. N, número de indivíduos analisados.

4.1.2 Relação entre a densidade mineral óssea e os parâmetros antropométricos, sociodemográficos, bioquímicos e clínicos.

Apesar de o sexo poder influenciar a suscetibilidade para a Osteoporose, na população em análise, a massa óssea não depende deste parâmetro, como se pode verificar na tabela 4.4

Ainda, relativamente às mulheres, das 213 avaliadas, 199 (93,4%) estavam na pós-menopausa e 175 (82,15%) não faziam uso de terapêutica hormonal da menopausa (THM).

Tabela 4.4. Relação entre a classificação DMO e o sexo

| | Mulheres | Homens | Total | P |
|-------------------|-------------|------------|------------|-------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Classificação DMO | Normal | 17 (20%) | 85 (100%) | 0,436 |
| | Reduzida | 11 (12,8%) | 86 (100%) | |
| | Osteoporose | 13 (15,7%) | 83 (100%) | |
| | Total | 41 (16,2%) | 254 (100%) | |

DMO, densidade mineral óssea; N, número de indivíduos; (%), percentagem de indivíduos de acordo com o sexo presentes na classificação DMO; Qui-quadrado; Valores significativos para $P < 0,05$

Na Tabela 4.5, encontra-se a análise dos parâmetros antropométricos e sociodemográficos de acordo com a DMO.

Tabela 4.5. Parâmetros antropométricos e sociodemográficos de acordo com a DMO.

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | DMO REDUZIDA | | | OSTEOPOROSE | | | P |
|--------------------------|------------|-------------|----|--------------|-------------|----|-------------|-------------|----|---------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Idade (anos) | 58,6 | 57,1-60,11 | 85 | 62,25* | 60,27-64,23 | 86 | 65,92** | 64,03-67,81 | 83 | <0,0001 |
| IMC (kg/m ²) | 31,14 | 30,13-32,15 | 85 | 28,88* | 28,05-29,71 | 86 | 28,18* | 27,30-29,05 | 83 | <0,0001 |
| Massa gorda total (Kg) | 28,44 | 26,76-30,12 | 85 | 25,96 | 24,65-27,27 | 86 | 25* | 23,67-26,34 | 83 | 0,0047 |
| Massa magra total (Kg) | 48,09 | 46,11-50,07 | 85 | 43,77* | 42,06-45,47 | 86 | 41,33** | 39,63-43,03 | 83 | <0,0001 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, Fat Mass Index, DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; P<0,05; Kruskal-Wallis test. * vs DMO-Normal # vs DMO - Reduzida

A análise dos dados da Tabela 4.5 evidencia diferenças na idade, no IMC, na massa gorda e na massa magra. A idade é maior nos grupos DMO-R e OST, enquanto nos mesmos grupos, o IMC e a massa magra apresentam valores menores, comparativamente ao grupo DMO-N. No grupo OST a massa magra também é menor comparada ao grupo DMO-R. A massa gorda é menor no grupo OST, comparativamente ao grupo DMO-R.

Na Tabela 4.6 encontra-se a análise do risco de fratura (DMO_{LOMBAR}/IMC) e do risco de fratura ajustado (DMO_{LOMBAR}/FMI) de acordo com a DMO, ilustrados na Figura 4.2.

Tabela 4.6. Risco de Fratura de acordo com a DMO.

| Risco de Fratura | DMO NORMAL | | | DMO REDUZIDA | | | OSTEOPOROSE | | | P |
|------------------------------------|------------|-------------|----|--------------|-------------|----|-------------|-------------|----|---------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| RF (DMO_{LOMBAR}/IMC) | 0,036 | 0,024-0,056 | 85 | 0,032 | 0,020-0,054 | 86 | 0,027** | 0,019-0,059 | 83 | <0,0001 |
| RF Ajustado (DMO_{LOMBAR}/FMI) | 0,106 | 0,056-0,319 | 85 | 0,095 | 0,049-0,272 | 86 | 0,079** | 0,041-0,275 | 83 | <0,0001 |

*DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; P<0,05; Kruskal-Wallis test. *vs DMO-Normal # vs DMO - Reduzida*

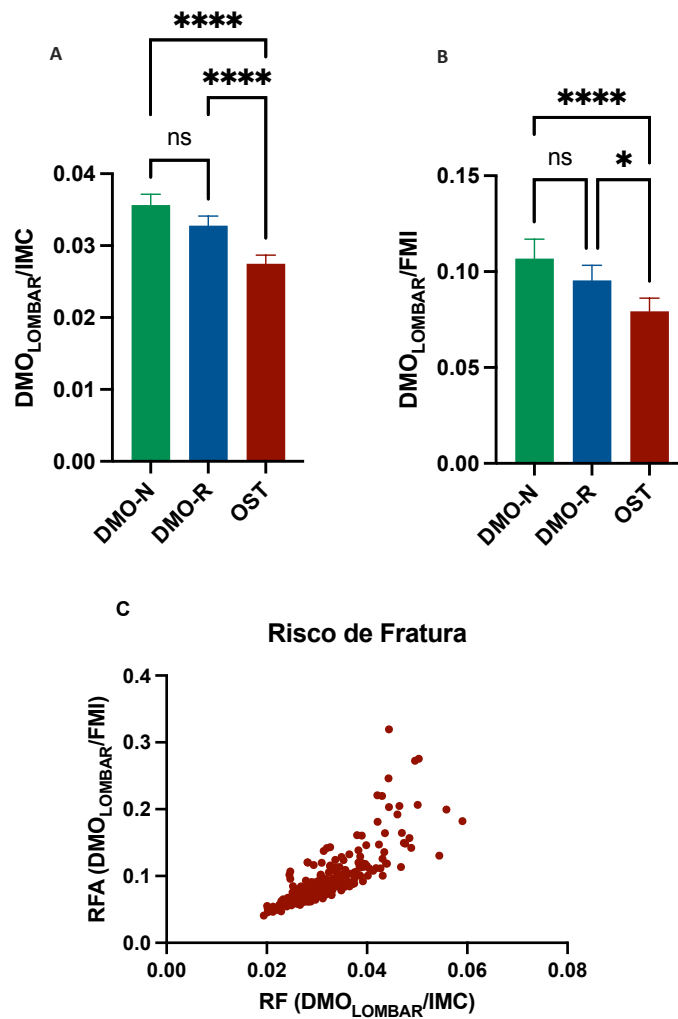


Figura 4.2. Risco de Fratura (A) e do Risco de Fratura Ajustado (B) de acordo com a DMO e (C) Correlação entre os dois cálculos de risco. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; (A e B)* $P < 0,05$; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; (C) correlação de Spearman ($r = 0,854$), $P < 0,0001$.

Quanto maiores as razões DMO_{LOMBAR}/IMC e DMO_{LOMBAR}/FMI , menor o risco de fratura. Os resultados mostram que, independentemente da razão utilizada, o grupo Osteoporose apresenta maior risco de fratura, seja comparado ao grupo DMO Normal, seja comparado ao grupo DMO-Reduzida (Tabela 4.6, Figura 2 A e B), com correlação direta entre as duas razões (Figura 2 C).

Na Tabela 4.7, encontra-se a análise dos parâmetros bioquímicos de acordo com a DMO, com ilustração das diferenças nas Figuras 4.3 a 4.10.

Tabela 4.7. Parâmetros bioquímicos de acordo com a classificação DMO.

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | DMO REDUZIDA | | | OSTEOPOROSE | | | P |
|--------------------------|------------|---------------|----|--------------|---------------|----|-------------|---------------|----|--------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Glicose (mmol/L) | 5,6 | 5,10-6,09 | 67 | 5,35 | 5,0-5,71 | 70 | 5,16* | 4,64-5,68 | 54 | 0,046 |
| Insulina (µU/mL) | 10,73 | 8,59-12,87 | 60 | 8,97 | 7,16-10,79 | 66 | 6,97* | 5,95-7,98 | 51 | 0,020 |
| HOMA _{IR} | 2,56 | 2,02-3,11 | 60 | 2,21 | 1,68-2,75 | 65 | 1,53* | 1,26-1,79 | 51 | 0,0007 |
| QUICKI | 0,34 | 0,33-0,35 | 60 | 0,35 | 0,34-0,36 | 65 | 0,37* | 0,36-0,38 | 51 | 0,0008 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 113,67 | 100,98-126,37 | 76 | 114,28 | 101,23-127,32 | 79 | 109,48 | 97,02-121,93 | 65 | 0,888 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 206,2 | 196,84-215,55 | 77 | 202,2 | 192,7-211,67 | 80 | 205,72 | 194,36-217,18 | 65 | 0,899 |
| HDL (mg/dL) | 56,47 | 52,9-60,05 | 77 | 60,91* | 57,97-63,85 | 80 | 58,33 | 55,40-61,26 | 64 | 0,032 |
| LDL (mg/dL) | 124,35 | 116,09-132,62 | 71 | 119,51 | 111,03-128,00 | 78 | 126,89 | 116,2-137,58 | 63 | 0,827 |
| Leptina (ng/mL) | 60,53 | 39,47-81,59 | 53 | 55,61 | 36,65-74,57 | 36 | 56,44 | 43,18-69,70 | 56 | 0,776 |
| Adiponectina (ng/mL) | 10772 | 9045-12498 | 56 | 12164 | 9817-14511 | 24 | 16949* | 14036-19862 | 68 | 0,0032 |
| Potássio (mmol/L) | 4,61 | 4,53-4,70 | 58 | 4,6 | 4,52-4,68 | 60 | 4,61 | 4,49-4,72 | 48 | 0,718 |
| Sódio (mmol/L) | 139 | 138,41-139,6 | 58 | 139,06 | 138,63-139,49 | 60 | 139,42 | 138,87-139,98 | 48 | 0,644 |
| Ureia (mg/dL) | 38,65 | 36,05-41,25 | 58 | 37,75 | 35,33-40,17 | 60 | 41,03 | 37,59-44,46 | 48 | 0,474 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,08 | 1,02-1,15 | 58 | 1,05 | 1-1,09 | 60 | 1,05 | 0,98-1,10 | 48 | 0,432 |
| **Atividade ECA (U/L) | 15,16 | 10,80-19,51 | 31 | 10,27* | 8,68-11,86 | 40 | 12,76 | 10,28-15,24 | 16 | 0,046 |
| **PCR us (mg/dL) | 0,45 | 0,26-0,64 | 58 | 0,27 | 0,21-0,33 | 60 | 0,22* | 0,16-0,28 | 48 | 0,026 |
| Ferritina (µg/dL) | 99,67 | 90,15-109,2 | 58 | 93,74 | 85,70-101,79 | 60 | 94,67 | 87,53-101,81 | 48 | 0,830 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 6,4 | 4,01-8,77 | 51 | 5,49 | 4,09-6,88 | 55 | 4,68* | 4,32-5,05 | 50 | 0,030 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 29,96 | 25,63-34,30 | 57 | 26,73 | 20,81-32,65 | 52 | 23,13* | 20,43-25,84 | 45 | 0,022 |
| AST (SGOT) (U/L) | 23,84 | 20,7-26,98 | 57 | 23,33 | 20,35-26,31 | 52 | 21,69 | 20,08-23,30 | 45 | 0,993 |
| Gama GT (U/L) | 31,91 | 25,22-38,6 | 56 | 28,88 | 18,72-39,03 | 49 | 26,21 | 20,14-32,26 | 45 | 0,21 |
| Cálcio (mg/dL) | 9,32 | 8,83-9,81 | 25 | 9,5 | 9,32-9,67 | 31 | 11,06 | 7,83-14,3 | 38 | 0,887 |

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4.7

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | DMO REDUZIDA | | | OSTEOPOROSE | | | P |
|--------------------------|------------|-------------|----|--------------|-------------|----|-------------|-------------|----|-------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 1,11 | 1,07-1,15 | 22 | 1,07 | 1,05-1,09 | 30 | 1,1 | 1,07-1,13 | 37 | 0,115 |
| Fósforo (mg/dL) | 3,47 | 3,26-3,68 | 24 | 3,5 | 3,29-3,71 | 31 | 3,3 | 3,11-3,49 | 37 | 0,465 |
| PTH (pg/mL) | 49,5 | 43,89-55,11 | 70 | 46,85 | 41,71-51,99 | 69 | 59,02# | 51,4-66,62 | 66 | 0,021 |
| Fração óssea da FA (U/L) | 11,17 | 10,13-12,21 | 62 | 11,36 | 10,19-12,52 | 66 | 11,8 | 10,21-13,39 | 56 | 0,976 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 6 | 4,53-7,48 | 54 | 5 | 4,08-5,93 | 63 | 8,74 | 5,49-12 | 59 | 0,465 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, Fat Mass Index, DMO, densidade mineral óssea; HOMAIR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona; DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; P<0,05; Kruskal-Wallis test. *vs DMO-Normal # vs DMO – Reduzida; **ANOVA 1 via, post hoc de Tuckey.

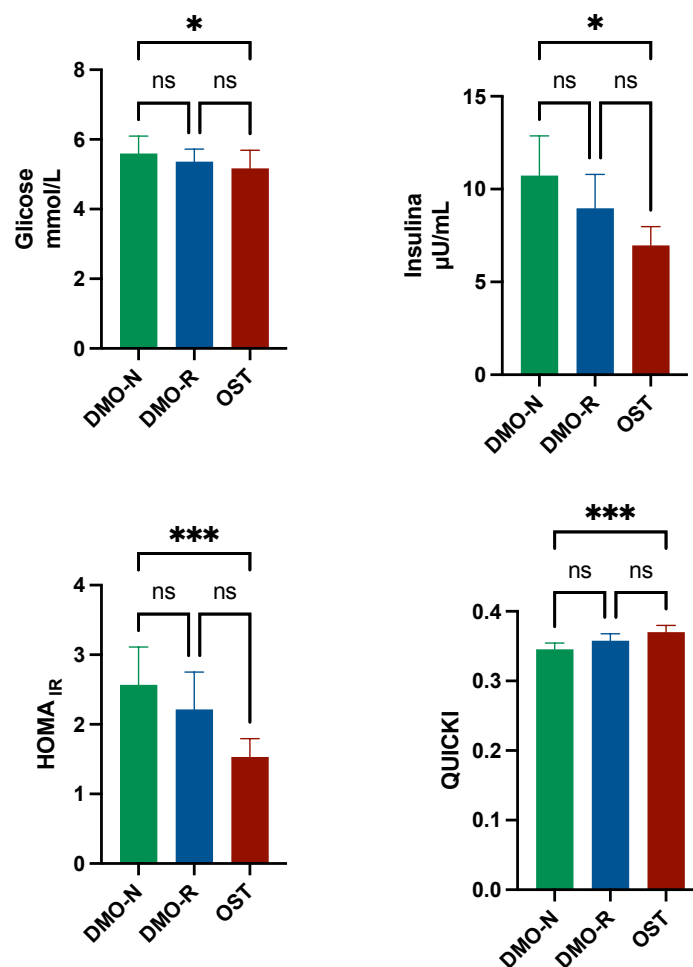


Figura 4.3. Níveis séricos de glicose e insulina, com respectivos índices HOMA_{IR} e QUICKI de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; HOMA_{IR}, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; *P<0,05; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo

A análise dos dados correspondentes à Figura 4.3 demonstra um menor nível de glicose e insulina no grupo Osteoporose, relativamente ao grupo DMO-Normal, bem como uma melhor sensibilidade à insulina no mesmo grupo, independentemente do índice utilizado (HOMA_{IR} ou QUICKI), quando comparado ao DMO-Normal.

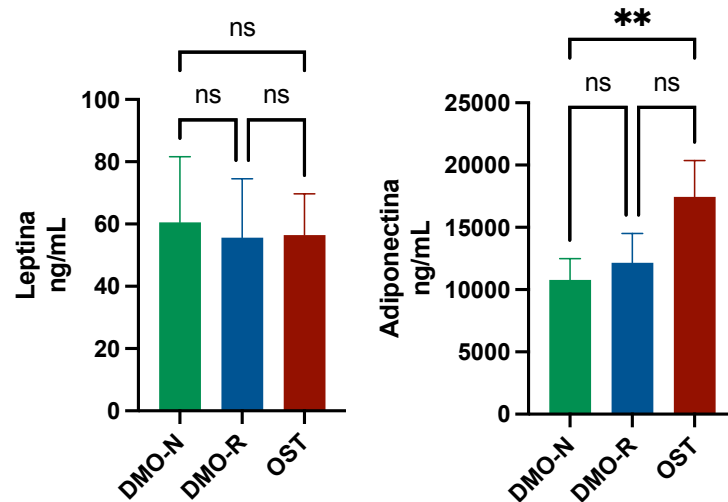


Figura 4.4. Níveis séricos de Leptina e Adiponectina, de acordo com os grupos DMO. *DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; *P<0,05; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo*

A análise dos dados contidos na Figura 4.4 demonstra diferença com relação aos níveis séricos de Adiponectina, estando este aumentado no grupo Osteoporose, comparativamente ao grupo DMO-N.

Relativamente à Leptina, não foi observada diferença entre os grupos DMO. Adicionalmente, como é esperado que ela esteja aumentada na obesidade, comparou-se os indivíduos eutróficos (normal) aos com excesso ponderal/obesidade, e então foi evidenciada uma diferença significativa, como ilustra a Figura 4.5. Todavia, o mesmo não foi observado para com a Adiponectina.

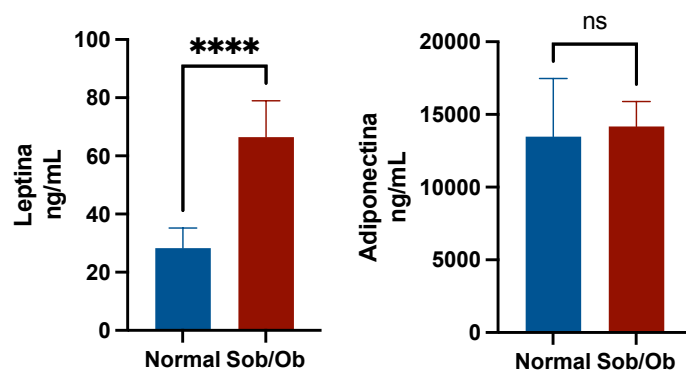


Figura 4.5. Níveis séricos de leptina e adiponectina, de acordo com a classificação ponderal. *Sob/Ob, excesso ponderal/obesidade; Normal, eutróficos; ****P<0,0001; Mann-Whitney; ns, não significativo*

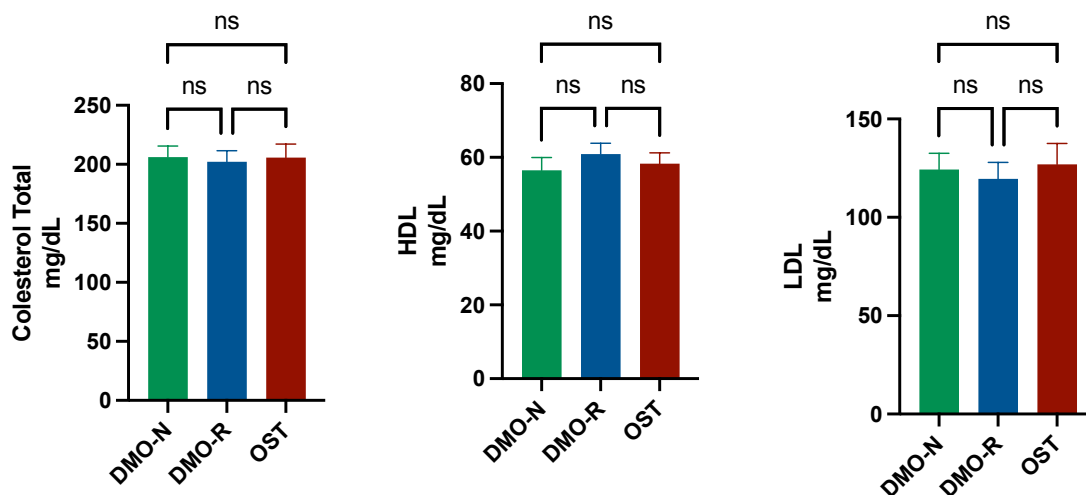


Figura 4.6. Perfil lipídico de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; * $P < 0,05$; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo

Como se pode observar na Figura 4.6, a fração HDL do colesterol encontra-se aumentada no grupo DMO-Reduzida, comparativamente ao grupo DMO-Normal.

A Alanina aminotransferase e o Ácido úrico estão diminuídos no grupo Osteoporose, comparativamente ao grupo DMO-N, como ilustrado na Figura 4.7.

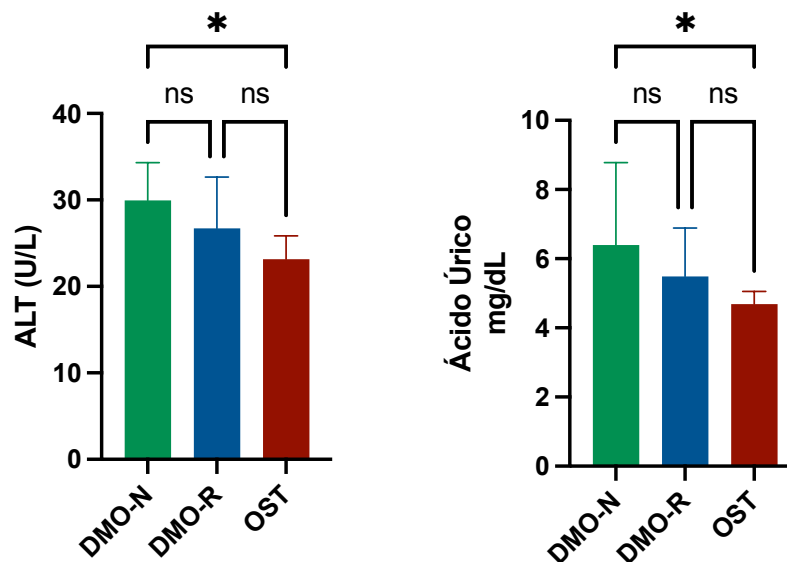


Figura 4.7. Níveis séricos de Alanina aminotransferase (ALT) e Ácido Úrico de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; * $P < 0,05$; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo

Dos parâmetros de remodelação óssea, foi evidenciado um aumento da PTH no grupo Osteoporose, quando comparado ao grupo DMO-Reduzida (Figura 4.8).

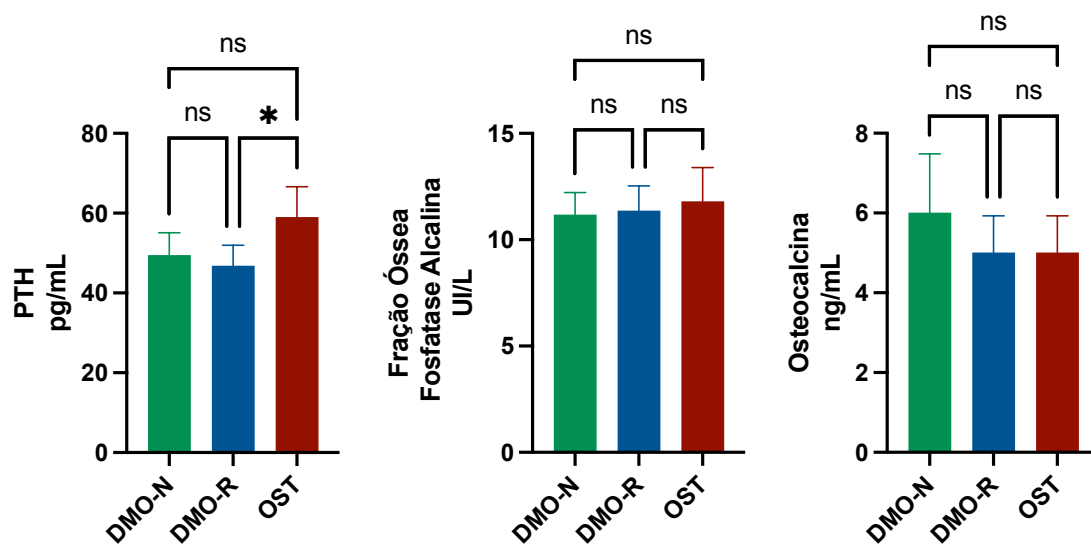


Figura 4.8. PTH, Fração óssea da Fosfatase Alcalina e Osteocalcina de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; PTH, Paratormona; * $P < 0,05$; ; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo

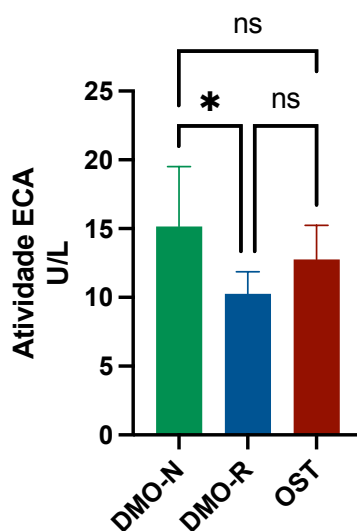


Figura 4.9. Atividade da ECA de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; ECA, enzima conversora da angiotensina; * $P < 0,05$; ANOVA 1 via, post hoc de Tuckey; ns, não significativo

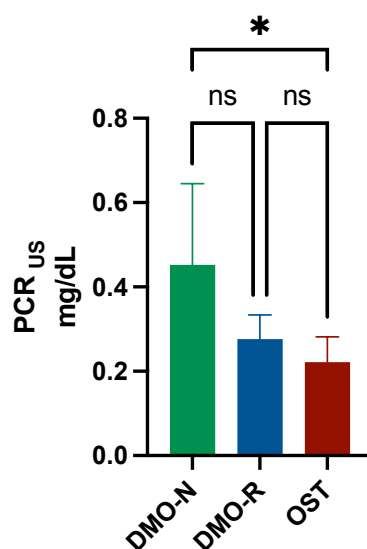


Figura 4.10. Níveis séricos de Proteína C Reativa de acordo com os grupos DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; * $P < 0,05$; ANOVA, post hoc Tukey; ns, não significativo

Na Tabela 4.8, encontra-se a distribuição dos parâmetros clínicos de acordo com a DMO, ilustrados na Figura 4.11.

Tabela 4.8. Frequências absoluta e relativa das principais condições clínicas de acordo com a DMO

| Parâmetros | DMO N (85) | DMO R (86) | OST (83) | P |
|-------------------------------|------------|------------|------------|--------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Excesso ponderal ou Obesidade | 71 (83,52) | 71 (82,55) | 67 (80,72) | 0,88 |
| Hipertensão Arterial | 61 (71,76) | 48 (55,81) | 41 (49,39) | 0,0098 |
| Síndrome Metabólica | 40 (47,05) | 27 (31,39) | 16 (19,27) | 0,0006 |
| Terapêutica com Estatinas | 22 (25,88) | 39 (45,34) | 35 (42,16) | 0,0193 |
| Diabetes Mellitus | 23 (27,05) | 20 (23,25) | 15 (18,07) | 0,379 |

N, número de indivíduos; (%), distribuição relativa. Qui quadrado. $P < 0,05$.

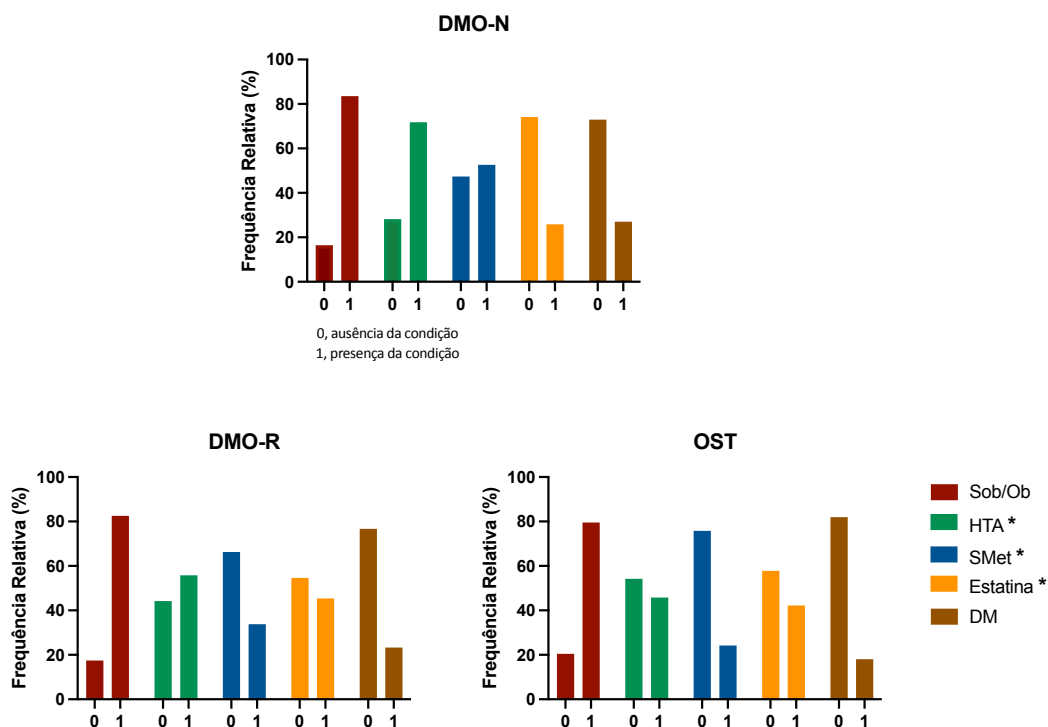


Figura 4.11. Distribuição das principais condições clínicas de acordo com a DMO. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; Sob/Ob, excesso ponderal/obesidade. HTA, Hipertensão arterial; SMet, síndrome metabólica; DM, diabetes mellitus; S, sim, N, não. Qui quadrado; * $P < 0,05$.

A tabela 4.8 e a figura 4.11 demonstram uma distribuição equivalente entre os grupos de excesso ponderal/obesidade, caracterizando uma homogeneidade da amostra quanto a este parâmetro, nos diferentes grupos DMO. O mesmo aconteceu para a Diabetes.

A segunda condição clínica mais prevalente nos três grupos foi a Hipertensão arterial, com maior prevalência no grupo DMO-N. A Síndrome Metabólica também foi mais prevalente no grupo DMO-N, com decréscimo progressivo com o avançar da redução da densidade mineral óssea. Ainda, é interessante notar que, nos grupos DMO-R e Osteoporose, há um aumento da prevalência do uso de estatinas/dislipidemia.

A observação de que há uma redução progressiva na prevalência de Hipertensão arterial e Síndrome Metabólica, apesar do aumento do uso de estatinas nos grupos DMO-R e Osteoporose, sugere que há uma melhoria metabólica com a progressão da perda de massa óssea. Em termos bioquímicos esta hipótese é reforçada pelo fato de haver uma maior sensibilidade à insulina no grupo Osteoporose. Para averiguar se esta melhoria metabólica seria influenciada pelo tratamento farmacológico com antirreabsortivos, ou se é natural da evolução da doença óssea, todos os indivíduos tratados

(DMOR e OST) foram alocados num grupo e os não tratados noutra, procedendo-se assim a nova análise estatística. Antes, porém, constatou-se que o tratamento com antirreabsortivos foi mais frequente no grupo Osteoporose, como demonstrado na tabela 4.9.

A classe de antirreabsortivos mais utilizada foi a dos bisfosfonatos, predominantemente do alendronato de sódio (92%), seguido do risendronato de sódio e do ibandronato de sódio.

Tabela 4.9. Frequência do tratamento com antirreabsortivos nos grupos DMO

| | Terapêutica com Antirreabsortivos | | P |
|--------------|-----------------------------------|------------|---------|
| | Sim | Não | |
| | N (%) | N (%) | |
| DMO N | 0 | 85 (100) | |
| DMO R | 37 (43,02) | 49 (56,97) | <0,0001 |
| OST | 64 (77,10) | 19 (22,89) | |

N, número de indivíduos; (%), distribuição relativa. Qui quadrado. P<0,05

As tabelas 4.10 e 4.11 contêm os valores dos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos considerando o tratamento com antirreabsortivos, sendo os resultados relevantes ilustrados nas figuras subsequentes.

Tabela 4.10. Parâmetros antropométricos e sociodemográficos de acordo com a terapêutica antirreabsortiva.

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | S/TTO | | | C/TTO | | | P |
|--------------------------|------------|-------------|----|--------|-------------|----|--------|-------------|-----|---------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Idade (anos) | 58,6 | 57,1-60,11 | 85 | 62,4* | 60,2-64,6 | 68 | 65,1* | 63,4-67 | 101 | <0,0001 |
| IMC (kg/m ²) | 31,14 | 30,13-32,15 | 85 | 29,04* | 28,02-30,06 | 68 | 28,2* | 27,47-28,94 | 101 | <0,0001 |
| Massa gorda total (Kg) | 28,44 | 26,76-30,12 | 85 | 26,28 | 24,60-27,97 | 68 | 23,88* | 23-88-26,04 | 101 | 0,005 |
| Massa magra total (Kg) | 48,09 | 46,11-50,07 | 85 | 44,22* | 42,14-46,30 | 68 | 41,27* | 40,03-42,91 | 101 | <0,0001 |

IMC, índice de massa corporal; DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; S/TTO, sem tratamento com antirreabsortivos; C/TTO, com tratamento; P<0,05; Kruskal-Wallis test. *vs DMO-Normal.

A tabela 4.10 demonstra que os parâmetros antropométricos e sociodemográficos não foram influenciados pelo uso de antirreabsortivos.

Tabela 4.11. Parâmetros bioquímicos de acordo com a terapêutica antirreabsortiva.

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | S/TTO | | | C/TTO | | | P |
|--------------------------|------------|---------------|----|--------|-------------|----|---------|-------------|----|--------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Glicose (mmol/L) | 5,6 | 5,10-6,09 | 67 | 5,79 | 5,21-6,37 | 51 | 4,91*# | 4,62-5,20 | 73 | 0,0003 |
| Insulina (µU/mL) | 10,73 | 8,59-12,87 | 60 | 9,32 | 6,97-11,68 | 46 | 7,30* | 6,26-8,34 | 71 | 0,019 |
| HOMA _{IR} | 2,56 | 2,02-3,11 | 60 | 2,39 | 1,67-3,11 | 46 | 1,6* | 1,35-1,84 | 70 | 0,0006 |
| QUICKI | 0,34 | 0,33-0,35 | 60 | 0,35 | 0,34-0,36 | 46 | 0,37* | 0,36-0,38 | 70 | 0,0005 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 113,67 | 100,98-126,37 | 76 | 109,2 | 96,49-121,8 | 59 | 114,2 | 101,5-126,8 | 85 | 0,909 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 206,2 | 196,84-215,55 | 77 | 196,3 | 184,2-208,3 | 60 | 209,1 | 200,1-218 | 85 | 0,122 |
| HDL (mg/dL) | 56,47 | 52,9-60,05 | 77 | 59,73 | 56,18-63,28 | 60 | 59,79 | 57,22-62,35 | 84 | 0,078 |
| LDL (mg/dL) | 124,35 | 116,09-132,62 | 71 | 115,9 | 105,2-126,7 | 58 | 127,6 | 119,2-136 | 83 | 0,197 |
| Leptina (ng/mL) | 60,53 | 39,47-81,59 | 53 | 37,7 | 27,22-48,17 | 23 | 62,23 | 48,56-75,97 | 69 | 0,084 |
| Adiponectina (ng/mL) | 10772 | 9045-12498 | 56 | 16728* | 11910-21546 | 21 | 15768* | 13114-18422 | 68 | 0,008 |
| Potássio (mmol/L) | 4,61 | 4,53-4,70 | 58 | 4,64 | 4,56-4,73 | 47 | 4,56 | 4,46-4,66 | 61 | 0,426 |
| Sódio (mmol/L) | 139 | 138,41-139,6 | 58 | 139 | 138,5-139,5 | 48 | 139,4 | 138,9-139,8 | 61 | 0,409 |
| Ureia (mg/dL) | 38,65 | 36,05-41,25 | 58 | 38,8 | 36,23-41,37 | 48 | 39,19 | 36,75-41,63 | 60 | 0,696 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,08 | 1,02-1,15 | 58 | 1,05 | 1,01-1,10 | 47 | 1,03 | 0,98-1,08 | 61 | 0,380 |
| **Atividade ECA (U/L) | 15,16 | 10,80-19,51 | 31 | 10,96 | 9,09-12,82 | 29 | 11,45 | 9,31-13,58 | 29 | 0,099 |
| **PCR us (mg/dL) | 0,45 | 0,26-0,64 | 58 | 0,27 | 0,20-0,34 | 48 | 0,23* | 0,18-0,28 | 61 | 0,029 |
| Ferritina (µg/dL) | 99,67 | 90,15-109,2 | 58 | 95,84 | 88,3-103,4 | 48 | 92,23 | 85,2-99,27 | 60 | 0,541 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 6,4 | 4,01-8,77 | 51 | 5,57 | 3,70-7,45 | 41 | 4,8 | 4,45-5,15 | 64 | 0,057 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 29,96 | 25,63-34,30 | 57 | 29,5 | 22,02-36,98 | 40 | 21,95*# | 19,64-24,26 | 57 | 0,001 |
| AST (SGOT) (U/L) | 23,84 | 20,7-26,98 | 57 | 25,25 | 21,72-28,98 | 40 | 20,61 | 19,18-22,05 | 57 | 0,055 |
| Gama GT (U/L) | 31,91 | 25,22-38,6 | 56 | 33 | 19,47-46,53 | 37 | 24,09 | 19,47-28,70 | 57 | 0,051 |
| Cálcio (mg/dL) | 9,32 | 8,83-9,81 | 25 | 9,53 | 9,30-9,77 | 28 | 10,93 | 7,93-13,9 | 41 | 0,828 |

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4.11

| Parâmetros | DMO NORMAL | | | S/TTO | | | C/TTO | | | P |
|--------------------------|------------|-------------|----|-------|-------------|----|--------|-------------|----|-------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 1,11 | 1,07-1,15 | 22 | 1,08 | 1,05-1,11 | 28 | 1,09 | 1,06-1,11 | 39 | 0,442 |
| Fósforo (mg/dL) | 3,47 | 3,26-3,68 | 24 | 3,4 | 3,16-3,63 | 27 | 3,39 | 3,21-3,57 | 41 | 0,852 |
| PTH (pg/mL) | 49,5 | 43,89-55,11 | 70 | 50,48 | 41,45-59,52 | 55 | 54,39 | 49,54-59,25 | 80 | 0,145 |
| Fração óssea da FA (U/L) | 11,17 | 10,13-12,21 | 62 | 13,31 | 11,53-15,10 | 51 | 10,31# | 9,35-11,26 | 71 | 0,002 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 6 | 4,53-7,48 | 54 | 6,45 | 4,77-8,12 | 54 | 7,1 | 4,41-9,80 | 68 | 0,777 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, Fat Mass Index, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona; DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; S/TTO, sem tratamento com antirreabsortivos; C/TTO, com tratamento; P<0,05; Kruskal-Wallis test. *vs DMO-Normal # vs S/TTO. **ANOVA 1 via, post hoc de Tuckey

Tabela 4.12. Risco de Fratura de acordo com a terapêutica antirreabsotiva.

| Risco de Fratura | DMO NORMAL | | | S/TTO | | | C/TTO | | | P |
|--|------------|-------------|----|-------|-------------|----|--------|-------------|-----|---------|
| | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | |
| RF (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 0,036 | 0,024-0,056 | 85 | 0,03* | 0,029-0,032 | 68 | 0,029* | 0,028-0,031 | 101 | <0,0001 |
| RF Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 0,106 | 0,056-0,319 | 85 | 0,09° | 0,082-0,099 | 68 | 0,085* | 0,078-0,092 | 101 | 0,0004 |

DMO, densidade mineral óssea. N, número de indivíduos analisados; IC, intervalo de confiança; S/TTO, sem tratamento com antirreabsortivos; C/TTO, com tratamento; P<0,05; Kruskal-Wallis test. *vs DMO-Normal; °Mann-Whitney vs DMO-N (P=0,019).

A análise das tabelas 4.11 e 4.12 é comentada nas figuras que se seguem.

A Figura 4.11 ilustra que os indivíduos tratados com antirreabsortivos apresentam menor valor sérico de glicose, o que era visualizado apenas no grupo OST. Os níveis de insulina, o HOMA_{IR} e o QUICKI são diferentes no grupo tratado, comparativamente ao DMO-N. Os mesmos valores mostraram-se diferentes na comparação entre OST e DMO-N.

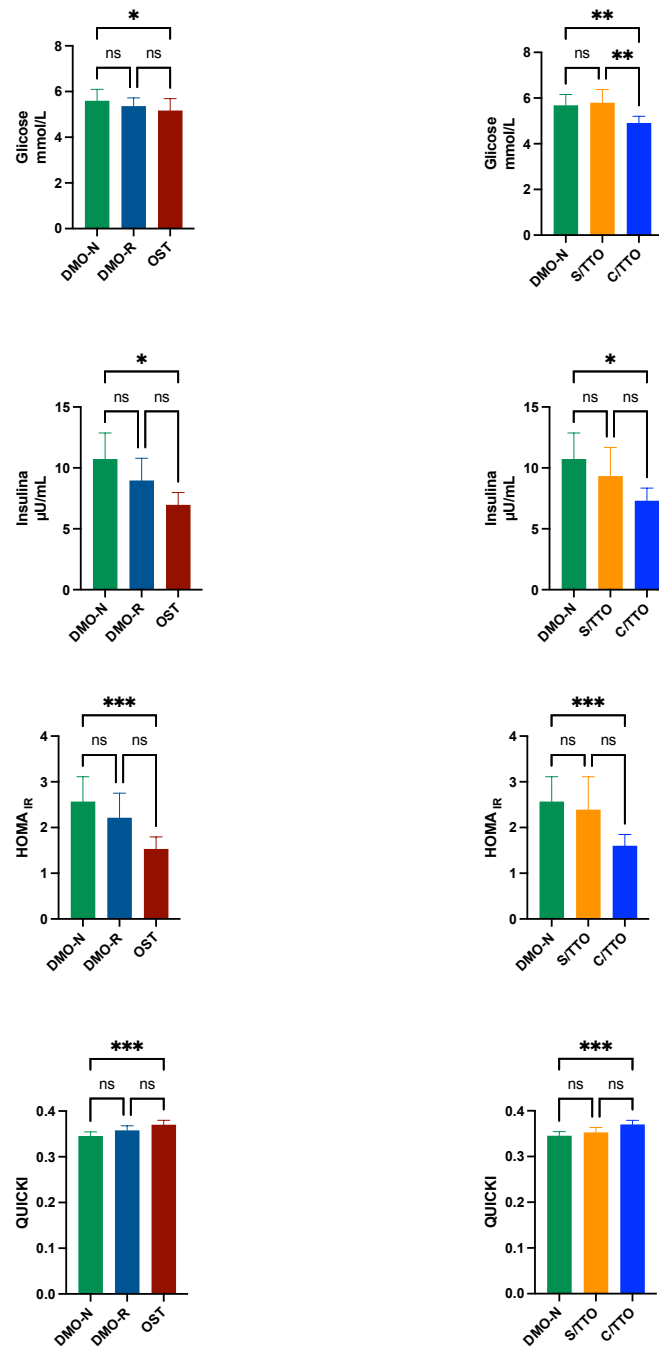


Figura 4.12. Níveis séricos de glicose, insulina e índices HOMA e QUIKI de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

A Figura 4.13 ilustra os níveis de Adiponectina, e mostra que os mesmos não são alterados pelo tratamento com antirreabsortivos.

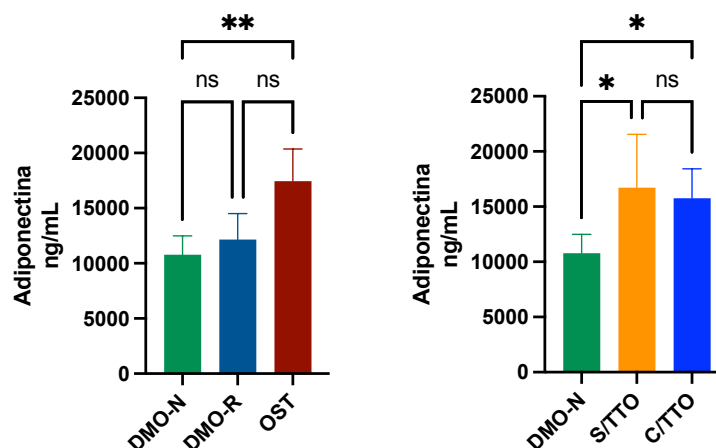


Figura 4.13. Níveis séricos de Adiponectina de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

Relativamente ao HDL, a figura 4.14 ilustra que quando se considera o tratamento com antirreabsortivos, a diferença observada no grupo DMO-R se perde, o que demonstra que ela não sofre influência do tratamento.

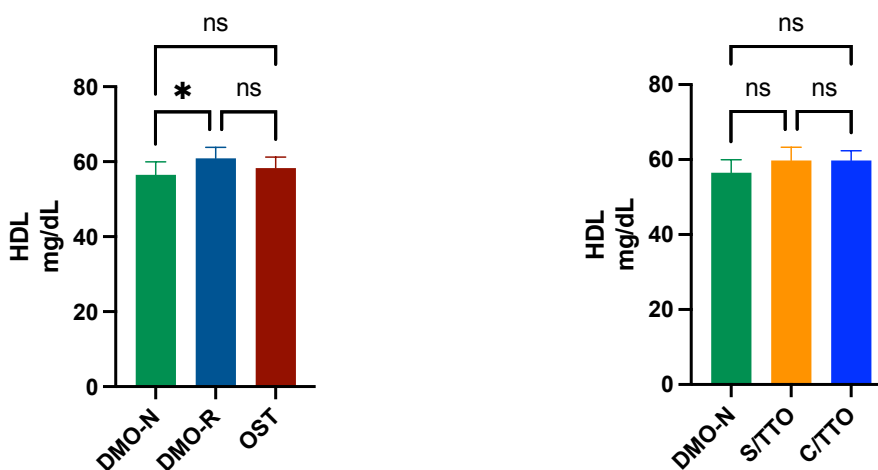


Figura 4.14. Níveis séricos HDL de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; ANOVA, post hoc Tukey; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

Na sequência a Figura 4.15 ilustra os níveis de Ácido Úrico, mostrando que os mesmos não são influenciados pelo tratamento com antirreabsortivos.

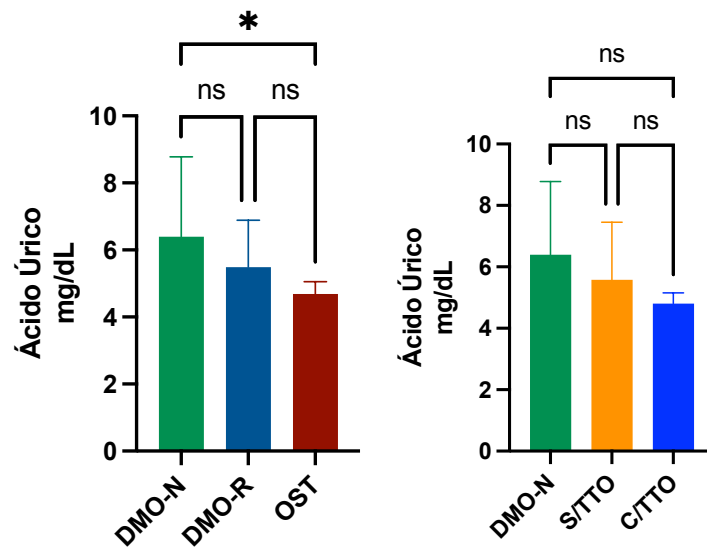


Figura 4.15. Níveis séricos de Ácido Úrico de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

Na figura que se segue (4.16) estão ilustrados os resultados referentes às enzimas hepáticas. A alanina aminotransferase (ALT) mostrou-se reduzida no grupo OST estando esta redução relacionada à terapêutica antirreabsortiva. Apesar de a divisão entre os grupos DMO não ter mostrado diferença para as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transpeptidase (GGT), quando se avaliou o tratamento antirreabsortivo, observa-se ação da terapêutica antirreabsortiva na redução da AST e da GGT.

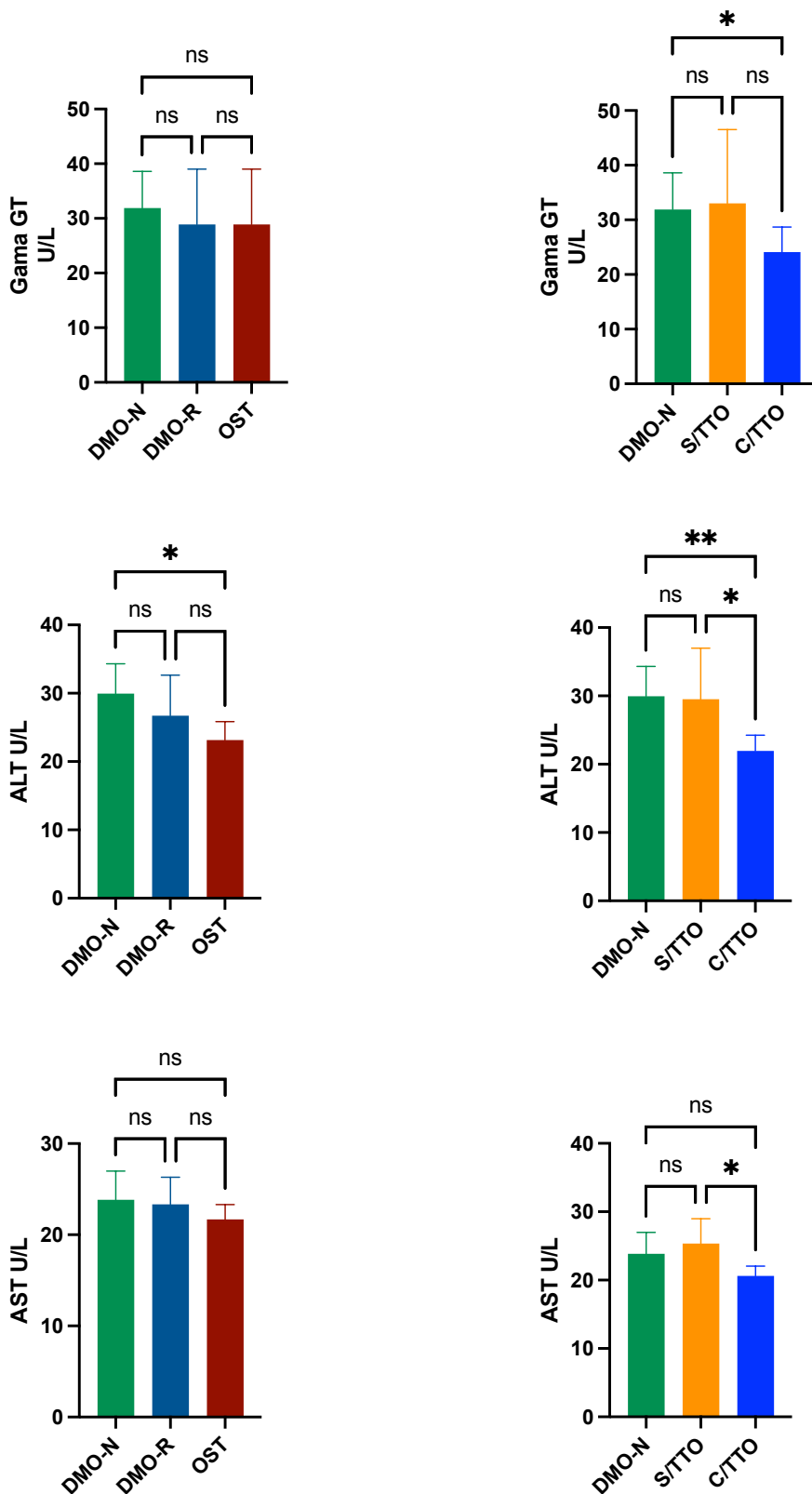


Figura 4.16. Níveis séricos das enzimas hepáticas de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

No que diz respeito aos parâmetros de remodelação óssea, a “eficácia” dos antirreabsorptivos pode ser visualizada através do menor nível da fração óssea da fosfatase alcalina no grupo tratado. A PTH, por sua vez, não apresentou diferenças com o tratamento. A Figura 4.17 ilustra estes resultados.

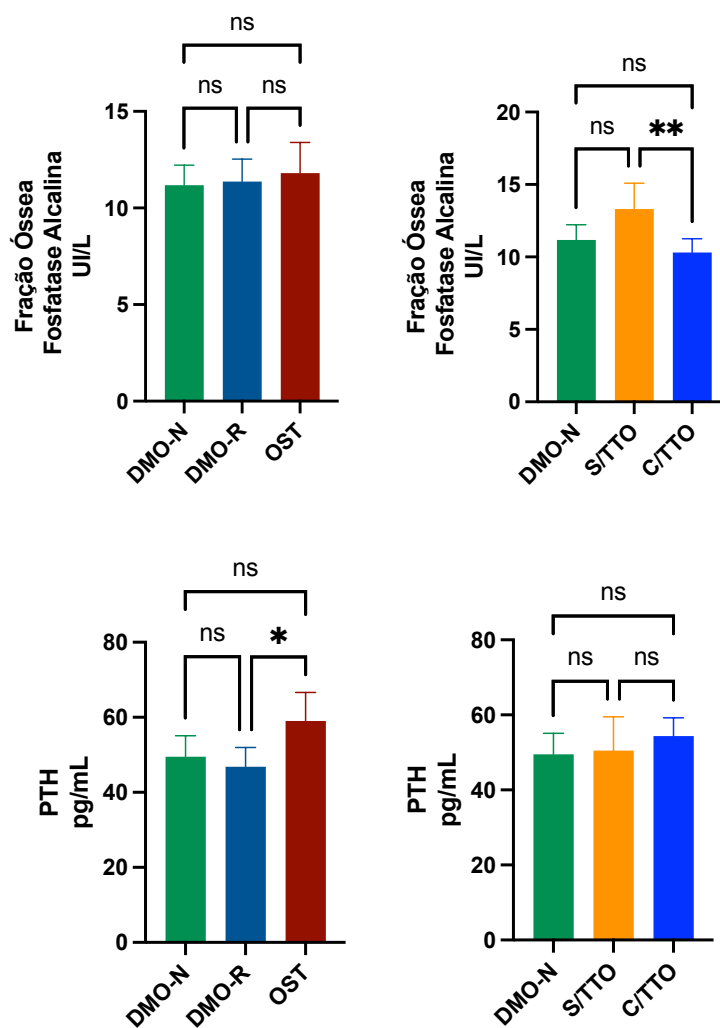


Figura 4.17. Níveis séricos da fração óssea da Fosfatase Alcalina e da Paratormona (PTH) de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsorptivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Kruskal-Wallis test; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

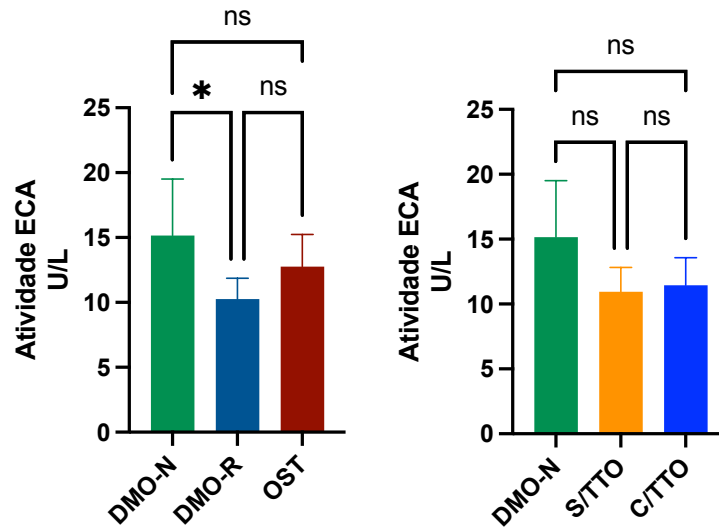


Figura 4.18. Atividade da ECA de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; ANOVA, post hoc Tukey; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

A atividade da ECA apresentou-se reduzida no grupo DMO-R, comparativamente ao grupo DMO-N, não sendo influenciada pelo tratamento antirreabsortivo, como ilustra a Figura 4.18.

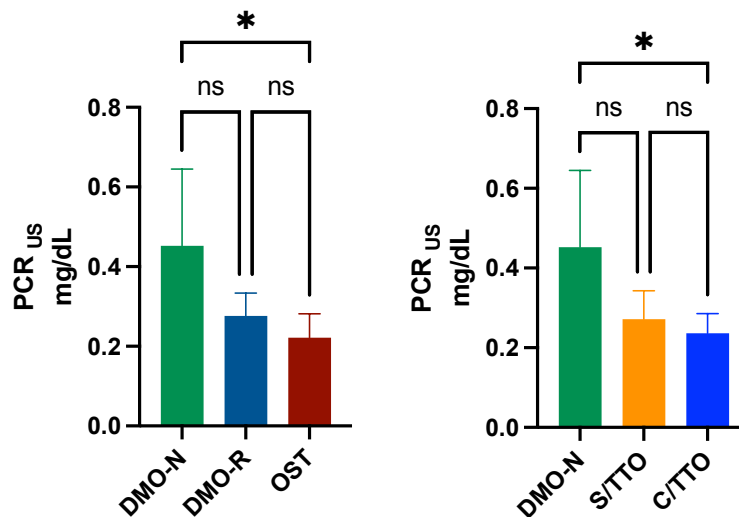


Figura 4.19. Níveis séricos de Proteína C reativa ultrasensível de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. DMO, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose. S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; ANOVA, post hoc Tukey; ns, não significativo; * $P < 0,05$.

Os níveis de PCR estão diminuídos no grupo OST, comparativamente ao grupo DMO-N, sendo mantidos no grupo com terapêutica antirreabsortiva (Figura 4.19).

Outra questão concernente a terapêutica antirreabsortiva foi perceber se o risco de fratura era por ela modificado. A Figura 4.20 ilustra que o risco de fratura não sofreu influência do tratamento com antirreabsortivos.

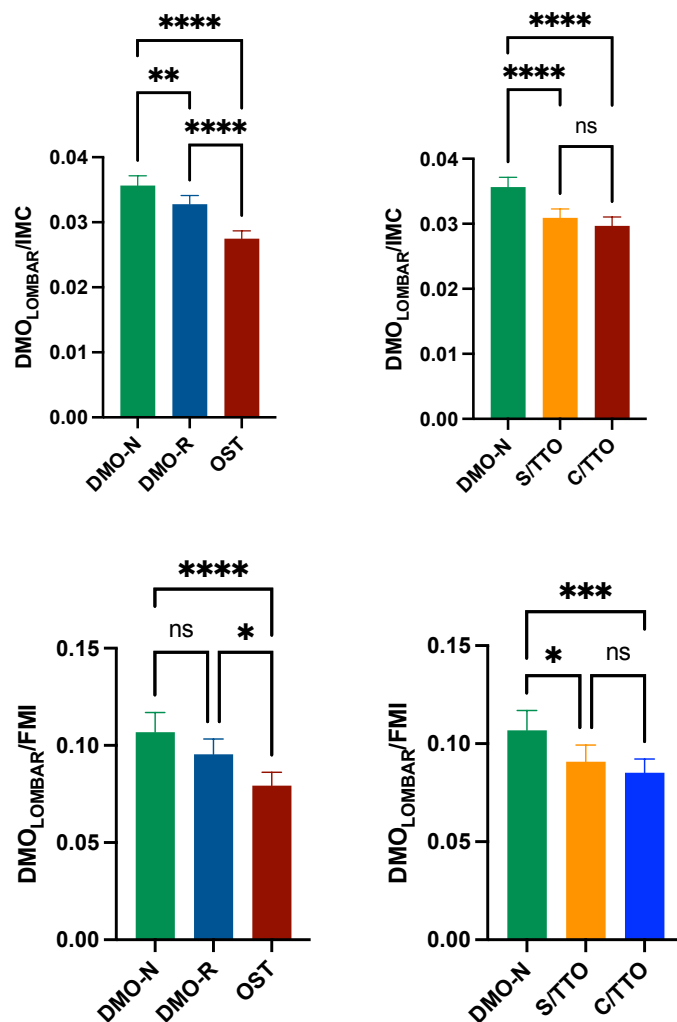


Figura 4.20. Risco de Fratura (DMO_{LOMBAR}/IMC) e do Risco de Fratura Ajustado (DMO_{LOMBAR}/FMI) de acordo com a DMO e com o tratamento antirreabsortivo. *DMO*, densidade mineral óssea; *N*, normal, *R*, reduzida; *OST*, osteoporose. *S/TTO*, sem tratamento; *C/TTO*, com tratamento; ANOVA, post hoc Tukey; *ns*, não significativo; * $P < 0,05$.

Tabela 4.13. Frequências absoluta e relativa das principais condições clínicas de acordo com a terapêutica antirreabsortiva.

| Parâmetros | DMO N (85) | S/TTO (68) | C/TTO (101) | P |
|-------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Excesso ponderal ou Obesidade | 71 (83,52) | 54(79,41) | 83(82,17) | 0,802 |
| Hipertensão Arterial | 61 (71,76) | 36(52,49) | 53(52,47) | 0,014 |
| Síndrome Metabólica | 40 (47,05) | 23(33,82) | 20(19,80) | 0,0004 |
| Terapêutica com Estatinas | 22 (25,88) | 35(51,47) | 39(38,61) | 0,0051 |
| Diabetes Mellitus | 23 (27,05) | 19(27,94) | 16(15,84) | 0,0968 |

N, número de indivíduos; (%), distribuição relativa. DMO N, densidade mineral óssea normal; S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento Qui quadrado. P<0,05.

Da tabela 4.13 e da Figura 4.21 pode-se observar que as distribuições do excesso ponderal/obesidade e da diabetes mellitus permanecem homogêneas entre os 3 grupos. Porém, a diferença observada entre os grupos DMO com relação à Hipertensão arterial deixa de existir entre os grupos DMO-R e OST quando se considera o tratamento com antirreabsortivos, o que mostra que a redução progressiva da prevalência de HTA entre os grupos DMO não parece ser modulada pela terapêutica com antirreabsortivos. A distribuição da HTA continua sendo maior no grupo DMO-N. Outra consideração é o fato de que a HTA parece contribuir de igual modo para o diagnóstico de Síndrome Metabólica nos grupos DMO-R e OST e, ainda assim, haver uma menor prevalência da SMet no grupo C/TTO, que pode ser atribuída aos outros critérios diagnósticos.

Relativamente ao uso de estatinas, independentemente da alocação dos indivíduos em grupos DMO ou em grupos tratados ou não, a diferença na sua distribuição não é compatível com os parâmetros do lipidograma uma vez que este não se mostrou diferente entre os grupos.

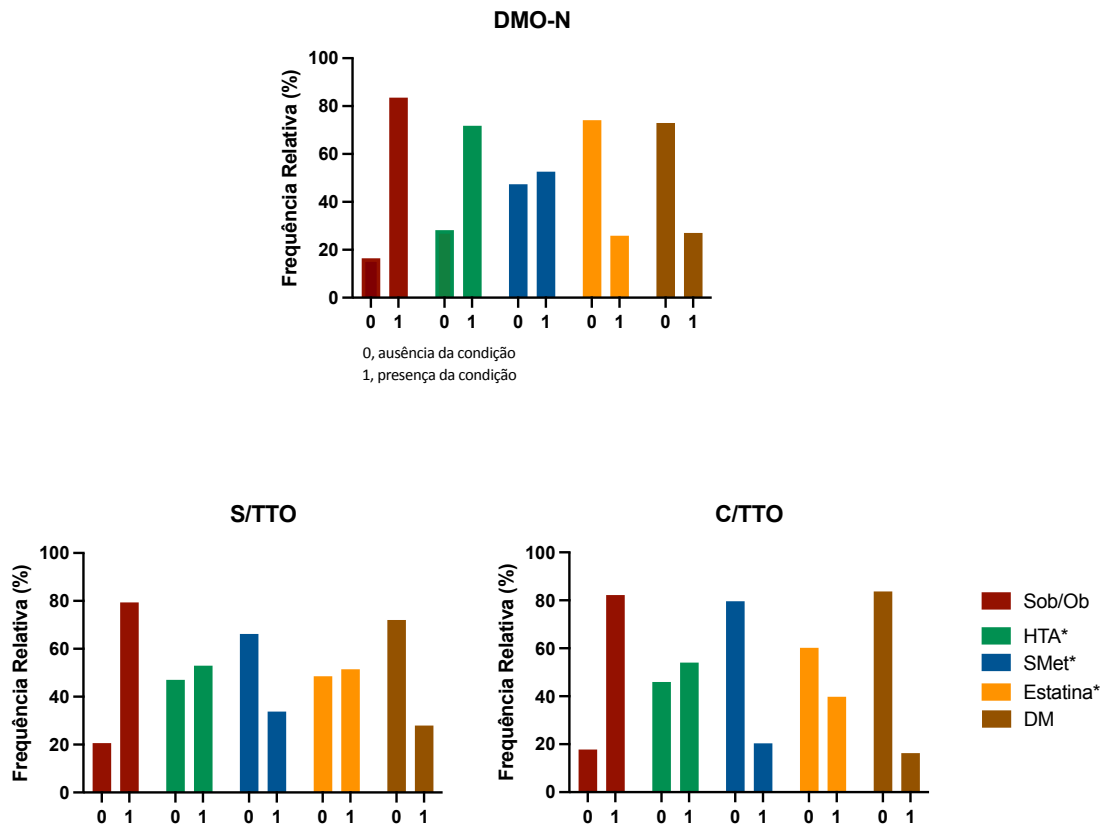


Figura 4.21. Distribuição das principais condições clínicas de acordo com a terapêutica antirreabsortiva, densidade mineral óssea; N, normal, R, reduzida; OST, osteoporose; Sob/Ob, excesso ponderal/obesidade. HTA, Hipertensão arterial; SMet, síndrome metabólica; DM, diabetes mellitus; S, sim, N, não; S/TTO, sem tratamento; C/TTO, com tratamento; Qui quadrado; *P<0,05

4.2 Relação entre os Polimorfismos Genéticos estudados e a Densidade Mineral Óssea

Neste tópico encontra-se a relação entre os polimorfismos genéticos e a DMO. Os resultados encontram-se na Tabela 4.14.

Tabela 4.14. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e a DMO

| Polimorfismos Genéticos | | DMO NORMAL N (%) | DMO REDUZIDA N (%) | OSTEOPOROSE N (%) | P |
|-------------------------|----|------------------|--------------------|-------------------|-------|
| AGT | CC | 68 (81,9) | 61 (78,2) | 69 (84,1) | 0,322 |
| | CT | 15 (18,1) | 15 (19,2) | 13 (15,9) | |
| | TT | 0 (0) | 2 (2,6) | 0 (0) | |
| ECA | II | 7 (12,1) | 12 (15,2) | 8 (16,3) | 0,956 |
| | ID | 28 (48,3) | 34 (43) | 21 (42,9) | |
| | DD | 23 (39,7) | 33 (41,8) | 20 (40,8) | |
| AGTR1 | CC | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0,964 |
| | CA | 42 (51,9) | 40 (50) | 40 (50) | |
| | AA | 39 (48,1) | 40 (50) | 40 (50) | |
| SCNN1G | AA | 57 (69,5) | 44 (57,1) | 48 (63,3) | 0,501 |
| | CA | 22 (26,8) | 31 (40,3) | 25 (32,9) | |
| | CC | 3 (3,7) | 2 (2,6) | 3 (3,9) | |

Os valores para os genótipos e respectivos alelos representam frequências absolutas (frequência relativa, %); AGT, angiotensinogénio; ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, recetor tipo 1 da angiotensina II; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio. N, número de indivíduos analisados; (%), distribuição relativa. Qui quadrado. $P < 0,05$.

A análise dos dados contidos na Tabela 4.14 conclui que a distribuição dos polimorfismos estudados não varia com a DMO considerando os modelos dominante, co-dominante e recessivo, e também considerando o tratamento com antirreabsortivo e as condições clínicas, como demonstram as tabelas 4.15 e 4.16.

Tabela 4.15. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e a terapêutica antirreabsortiva.

| Polimorfismos Genéticos | | DMO NORMAL N (%) | S/TTO N (%) | C/TTO N (%) | P |
|-------------------------|----|------------------|-------------|-------------|-------|
| AGT | CC | 68 (81,9) | 51(80,95) | 79(81,44) | 0,878 |
| | CT | 15 (18,1) | 11(17,46) | 17(17,52) | |
| | TT | 0 (0) | 1(1,58) | 1(1,03) | |
| ECA | II | 7 (12,1) | 5(9,61) | 15(20) | 0,406 |
| | ID | 28 (48,3) | 22(42,3) | 33(44) | |
| | DD | 23 (39,7) | 25(48,07) | 27(36) | |
| AGTR1 | CC | 0 (0) | 0(0) | 0(0) | 0,175 |
| | CA | 42 (51,9) | 30(46,87) | 50(52,08) | |
| | AA | 39 (48,1) | 34(53,12) | 46(47,91) | |
| SCNN1G | AA | 57 (69,5) | 31(50,82) | 61(66,30) | 0,782 |
| | CA | 22 (26,8) | 28(45,9) | 28(30,43) | |
| | CC | 3 (3,7) | 2(3,27) | 3(3,26) | |

Os valores para os genótipos e respectivos alelos representam frequências absolutas (frequência relativa, %); AGT, angiotensinogênio; ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, RECEPTOR tipo 1 da angiotensina II; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio. N, número de indivíduos analisados; S/TTO, sem tratamento com antirreabsortivos; C/TTO, com tratamento. N, número de indivíduos analisados; (%), distribuição relativa. Qui quadrado. $P < 0,05$.

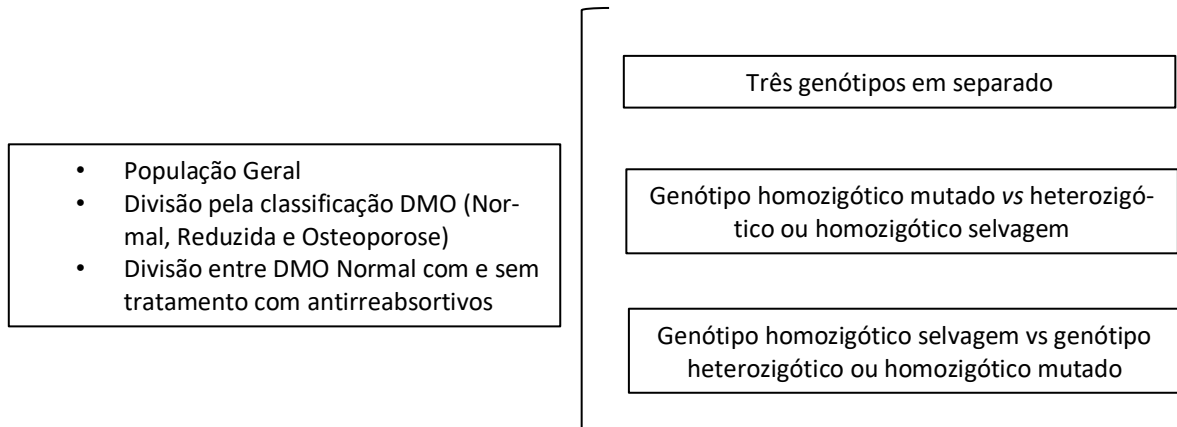
Tabela 4.16. Relação entre os polimorfismos genéticos estudados e as condições clínicas.

| Polimorfismos Genéticos | | SOB/OB N (%) | HTA N (%) | SMet N (%) | ESTATINA N (%) | DM N (%) | P |
|-------------------------|----|--------------|------------|------------|----------------|-----------|--------|
| AGT | CC | 159 (79,5) | 112(77,24) | 83(76,85) | 73(79,34) | 53(79,10) | 0,993 |
| | CT | 39(19,5) | 32(22,06) | 24(22,22) | 18(19,56) | 14(20,89) | |
| | TT | 1(0,5) | 1(0,68) | 1(0,92) | 1(1,08) | 0(0) | |
| ECA | II | 20 (12,9) | 15(13,88) | 9(11,25) | 8(11,76) | 6(12,76) | 0,999 |
| | ID | 71(45,8) | 52(48,14) | 37(46,25) | 32(47,05) | 22(46,80) | |
| | DD | 64(41,29) | 41(37,96) | 34(42,25) | 28(41,17) | 19(40,42) | |
| AGTR1 | CC | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0,914 |
| | CA | 103(52,28) | 70(48,27) | 54(49,54) | 43(46,73) | 34(50) | |
| | AA | 94(47,71) | 75(51,72) | 55(50,45) | 49(53,26) | 34(50) | |
| SCNN1G | AA | 121(63,02) | 92(65,71) | 67(61,46) | 53(58,24) | 41(61,19) | 0,9109 |
| | CA | 63(32,8) | 41(29,28) | 38(34,86) | 31(34,06) | 23(34,32) | |
| | CC | 8(4,16) | 7(5) | 4(3,66) | 7(7,69) | 3(4,47) | |

Os valores para os genótipos e respectivos alelos representam frequências absolutas (frequência relativa, %); AGT, angiotensinogênio; ECA, enzima conversora da angiotensina; AGTR1, RECEPTOR tipo 1 da angiotensina II; SCNN1G, subunidade gama do canal epitelial de sódio; Sob/Ob, excesso ponderal/obesidade. HTA, Hipertensão arterial; SMet, síndrome metabólica; DM, diabetes mellitus; N, número de indivíduos analisados; (%), distribuição relativa. Qui quadrado. $P < 0,05$.

4.3 Relação entre os Polimorfismos Genéticos e os Parâmetros Antropométricos, Clínicos e Bioquímicos

Para cada polimorfismo foram realizadas as relações presentes no esquema a seguir:



4.3.1 Polimorfismo do AGT

4.3.1.1 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

Na população geral foi observada diferença entre o polimorfismo do AGT e os valores de Cálcio ($P=0,044$; maior no genótipo CC) e Osteocalcina ($P=0,011$; maior no genótipo CC, confirmado na análise dos alelos na tabela 4.21), como demonstrado na Tabela 4.17.

4.3.1.2 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal

No grupo controlo (DMO-N) foi verificada diferença entre o polimorfismo do AGT e os níveis de Triglicéridos ($P=0,02$; maior no genótipo CT), Leptina ($P=0,025$; maior no genótipo CC), Ácido Úrico ($P=0,012$; maior no genótipo CT), e Cálcio ($P=0,001$; maior no genótipo CC) (Tabela 4.18).

4.3.1.3 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida

No grupo com massa óssea reduzida (DMO-R) não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros avaliados (Tabela 4.19).

4.3.1.4 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose

Nos indivíduos com Osteoporose (OST) não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros avaliados (Tabela 4.20).

4.3.1.5 Junção entre o genótipo homozigótico mutado (TT) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico (CC) selvagem

Não se aplica.

4.3.1.6 Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT)

Na população geral foram observadas diferenças para os Triglicéridos ($P=0,042$; maior para os genótipos CT e TT), Ácido Úrico ($P=0,039$; maior para os genótipos CT e TT), Cálcio ($P=0,017$; maior para o genótipo CC), Osteocalcina ($P=0,045$; maior para o genótipo CC) (Tabela 4.21).

No grupo controlo (DMO-N) foram observadas diferenças quanto aos seguintes parâmetros: Triglicéridos ($P=0,02$; maior para os genótipos CT e TT), Leptina ($P=0,023$; maior para o genótipo CC), Ácido úrico ($P=0,01$; maior para os genótipos CT e TT) e Cálcio ($P<0,001$; maior para o genótipo CC) (Tabela 4.22).

No grupo com baixa massa óssea (DMO-R) foram observadas diferenças com relação aos seguintes parâmetros: Massa gorda total ($P=0,046$; maior para os genótipos CT e TT), Risco de Fratura Ajustado ($P=0,046$; maior para os genótipos CT e TT), Potássio ($P=0,037$; maior para os genótipos CT e TT) e PCR ultrasensível ($P=0,045$; maior para os genótipos CT e TT) (Tabela 4.23).

No grupo Osteoporose não foram verificadas diferenças quanto aos parâmetros analisados ($P>0,05$).

4.3.1.7 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva

Não foram verificadas diferenças quanto aos parâmetros analisados para este grupo ($P>0,05$).

4.3.1.8 Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva

A massa gorda total apresentou valor maior para o genótipo CT ($P=0,005$) no grupo submetido à terapêutica com antirreabsortivos (Tabela 4.24). Quando da comparação do genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT), verificou-se que a massa gorda foi maior no grupo TT+CT ($P=0,002$). A Leptina também esteve mais elevada no grupo TT+CT ($P=0,048$) (Tabela 4.25).

Tabela 4.17. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral.

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|-------------------|----|----------|------------------|----|-------|--------------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 198 | 62,27 | 61,04-63,52 | 43 | 62,58 | 59,89-65,28 | 2 | 58,12 | 27,95-88,3 | 0,778 |
| IMC (kg/m ²) | 198 | 29,27 | 28,65-29,91 | 43 | 30,36 | 29,22-31,51 | 2 | 28,36 | 9,79-66,52 | 0,153 |
| Massa gorda total (Kg) | 198 | 26,29 | 25,33-27,27 | 43 | 27,67 | 25,84-29,52 | 2 | 26,84 | 2,91-106,61 | 0,235 |
| Massa magra total (Kg) | 198 | 44,09 | 42,91-45,28 | 43 | 45,83 | 42,7-48,97 | 2 | 44,76 | 44,06-45,46 | 0,51 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 198 | 0,031 | 0,03-0,03 | 43 | 0,032 | 0,03-0,03 | 2 | 0,028 | 0-0,06 | 0,756 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 198 | 0,093 | 0,09-0,1 | 43 | 0,093 | 0,08-0,11 | 2 | 0,082 | 0,16-0,33 | 0,811 |
| Glicose (mmol/L) | 144 | 5,37 | 5,07-5,66 | 36 | 5,64 | 5,08-6,2 | 2 | 4,41 | 2,29-11,11 | 0,211 |
| Insulina (µU/mL) | 135 | 8,67 | 7,72-9,63 | 32 | 9,36 | 6,08-12,65 | 2 | 5,5 | 1,18-32,18 | 0,567 |
| HOMA _{IR} | 134 | 2,09 | 1,79-2,4 | 32 | 2,32 | 1,43-3,21 | 2 | 1,13 | 0,74-8 | 0,588 |
| QUICKI | 139 | 0,36 | 0,35-0,37 | 33 | 0,35 | 0,34-0,37 | 2 | 0,39 | 0,06-0,83 | 0,546 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 168 | 109,36 | 100,77-117,95 | 42 | 125,5 | 109,51-141,49 | 2 | 85 | 34,30-504,30 | 0,069 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 170 | 204,28 | 197,61-210,96 | 42 | 204,57 | 191,56-217,58 | 2 | 193,5 | 92,39-479,39 | 0,947 |
| HDL (mg/dL) | 169 | 58,83 | 56,66-61,01 | 41 | 58,37 | 54,79-61,94 | 2 | 55,5 | 7,09-138,09 | 0,934 |
| LDL (mg/dL) | 163 | 123,12 | 117,25-129 | 39 | 122,15 | 108,95-135,35 | 2 | 120,5 | 15,68-393,68 | 0,86 |
| Leptina (ng/mL) | 113 | 59,53 | 47,05-72,01 | 23 | 52,57 | 35,55-69,59 | 1 | n.a. | n.a. | 0,734 |
| Adiponectina (ng/mL) | 123 | 13984,91 | 12244,18-15725,65 | 21 | 13778,71 | 9329,84-18227,59 | 1 | n.a. | n.a. | 0,382 |
| Potássio (mmol/L) | 126 | 4,59 | 4,53-4,66 | 33 | 4,67 | 4,55-4,77 | 1 | n.a. | n.a. | 0,503 |
| Sódio (mmol/L) | 126 | 139,24 | 138,87-139,61 | 33 | 138,82 | 138,25-139,39 | 1 | n.a. | n.a. | 0,633 |
| Uréia (mg/dL) | 126 | 39,25 | 37,41-41,10 | 33 | 38,03 | 34,24-41,82 | 1 | n.a. | n.a. | 0,761 |
| Creatinina (mg/dL) | 126 | 1,05 | 1,01-1,09 | 33 | 1,09 | 1,03-1,13 | 1 | n.a. | n.a. | 0,203 |
| Atividade ECA (U/L) | 64 | 13,23 | 11,01-15,46 | 17 | 10,25 | 6,95-13,55 | 0 | n.a. | n.a. | 0,095 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.17

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|--|-----|-------|--------------|----|-------|--------------|----|-------|--------------|--------------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 124 | 0,31 | 0,23-0,40 | 33 | 0,23 | 0,17-0,29 | 1 | n.a. | n.a. | 0,25 |
| Ferritina (µg/dL) | 126 | 95,85 | 90,45-101,24 | 33 | 98,72 | 86,77-110,67 | 1 | n.a. | n.a. | 0,259 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 123 | 5,12 | 4,47-5,76 | 26 | 7,59 | 2,84-12,34 | 1 | n.a. | n.a. | 0,119 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 121 | 27,49 | 24,18-30,80 | 27 | 24,67 | 21,69-27,64 | 1 | n.a. | n.a. | 0,386 |
| AST (SGOT) (U/L) | 120 | 23,6 | 21,63-25,57 | 28 | 20,75 | 18,68-22,82 | 1 | n.a. | n.a. | 0,519 |
| Gama GT (U/L) | 116 | 30,78 | 25,21-36,35 | 28 | 25,33 | 18,55-29,88 | 1 | n.a. | n.a. | 0,795 |
| Cálcio (mg/dL) | 74 | 10,37 | 8,74-12,00 | 15 | 8,88 | 8,13-9,64 | 2 | 9,65 | 3,69-22,99 | 0,044 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 72 | 1,09 | 1,07-1,12 | 12 | 1,08 | 1,04-1,11 | 2 | 1,14 | 0,45-2,72 | 0,772 |
| Fósforo (mg/dL) | 73 | 3,42 | 3,29-3,54 | 14 | 3,24 | 2,89-3,58 | 2 | 3,91 | 2,57-5,24 | 0,196 |
| PTH (pg/mL) | 160 | 52,97 | 48,68-57,27 | 35 | 48,46 | 41,49-55,43 | 2 | 39,75 | 35,85-115,35 | 0,646 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 142 | 11,45 | 10,61-12,32 | 34 | 11,35 | 9,98-12,72 | 1 | n.a. | n.a. | 0,948 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 139 | 7,07 | 5,56-8,59 | 28 | 4,13 | 2,87-5,38 | 2 | 11,15 | 10,36-34,65 | 0,011 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.18. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal.

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|-----------------|----|---------|-----------------|----|-------|----------|--------------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 68 | 58,48 | 56,76-60,21 | 15 | 59,35 | 55,45-63,25 | 0 | n.a. | n.a. | 0,827 |
| IMC (kg/m ²) | 68 | 31,06 | 29,88-32,25 | 15 | 31,52 | 29,39-33,64 | 0 | n.a. | n.a. | 0,507 |
| Massa gorda total (Kg) | 68 | 28,73 | 26,8-30,66 | 15 | 27,47 | 23,46-31,48 | 0 | n.a. | n.a. | 0,67 |
| Massa magra total (Kg) | 68 | 46,91 | 44,91-48,91 | 15 | 52,37 | 45,97-58,77 | 0 | n.a. | n.a. | 0,072 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 68 | 0,04 | 0,03-0,04 | 15 | 0,04 | 0,03-0,04 | 0 | n.a. | n.a. | 0,578 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 68 | 0,10 | 0,09-0,11 | 15 | 0,12 | 0,09-0,15 | 0 | n.a. | n.a. | 0,227 |
| Glicose (mmol/L) | 51 | 5,76 | 5,19-6,33 | 13 | 5,64 | 4,95-6,34 | 0 | n.a. | n.a. | 0,473 |
| Insulina (µU/mL) | 48 | 10,21 | 8,17-12,25 | 10 | 9,05 | 4,9-13,2 | 0 | n.a. | n.a. | 0,621 |
| HOMA _{IR} | 48 | 2,60 | 1,95-3,26 | 10 | 2,15 | 1,29-3 | 0 | n.a. | n.a. | 0,696 |
| QUICKI | 48 | 0,35 | 0,34-0,36 | 10 | 0,35 | 0,33-0,37 | 0 | n.a. | n.a. | 0,756 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 59 | 106,56 | 91,97-121,15 | 15 | 136,47 | 108,51-164,43 | 0 | n.a. | n.a. | 0,02 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 60 | 205,78 | 195,17-216,4 | 15 | 207,60 | 182,64-232,56 | 0 | n.a. | n.a. | 0,974 |
| HDL (mg/dL) | 60 | 58,17 | 53,85-62,49 | 14 | 51,07 | 46,04-56,1 | 0 | n.a. | n.a. | 0,143 |
| LDL (mg/dL) | 56 | 122,57 | 113,7-131,45 | 13 | 130,54 | 104,13-156,95 | 0 | n.a. | n.a. | 0,794 |
| Leptina (ng/mL) | 42 | 67,04 | 41,08-92,99 | 9 | 30,10 | 8,74-51,46 | 0 | n.a. | n.a. | 0,025 |
| Adiponectina (ng/mL) | 47 | 10941,18 | 8973,06-12909,3 | 9 | 9888,83 | 5946,5-13831,16 | 0 | n.a. | n.a. | 0,832 |
| Potássio (mmol/L) | 48 | 4,64 | 4,55-4,74 | 10 | 4,50 | 4,28-4,73 | 0 | n.a. | n.a. | 0,202 |
| Sódio (mmol/L) | 48 | 139,12 | 138,43-139,8 | 10 | 138,49 | 137,2-139,78 | 0 | n.a. | n.a. | 0,422 |
| Uréia (mg/dL) | 48 | 38,71 | 35,65-41,76 | 10 | 38,41 | 33,66-43,16 | 0 | n.a. | n.a. | 0,643 |
| Creatinina (mg/dL) | 48 | 1,07 | 1-1,15 | 10 | 1,15 | 1,05-1,26 | 0 | n.a. | n.a. | 0,077 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.18

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|--|-----|-------|--------------|----|--------|--------------|----|-------|----------|--------------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 25 | 15,69 | 10,56-20,82 | 6 | 12,92 | 2,55-23,29 | 0 | n.a. | n.a. | 0,599 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 47 | 0,41 | 0,21-0,6 | 10 | 0,16 | 0,09-0,24 | 0 | n.a. | n.a. | 0,093 |
| Ferritina (µg/dL) | 48 | 96,98 | 86,44-107,52 | 10 | 112,59 | 87,94-137,24 | 0 | n.a. | n.a. | 0,233 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 40 | 5,01 | 4,58-5,44 | 10 | 11,99 | 1,35-25,33 | 0 | n.a. | n.a. | 0,012 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 46 | 31,15 | 25,9-36,41 | 10 | 24,80 | 19,27-30,33 | 0 | n.a. | n.a. | 0,514 |
| AST (SGOT) (U/L) | 45 | 25,02 | 21,14-28,9 | 11 | 19,09 | 16,09-22,09 | 0 | n.a. | n.a. | 0,09 |
| Gama GT (U/L) | 44 | 32,93 | 24,95-40,92 | 11 | 29,18 | 15,26-43,1 | 0 | n.a. | n.a. | 0,569 |
| Cálcio (mg/dL) | 20 | 9,69 | 9,49-9,89 | 5 | 7,86 | 5,34-10,38 | 0 | n.a. | n.a. | 0,001 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 19 | 1,12 | 1,08-1,16 | 3 | 1,07 | 1,02-1,13 | 0 | n.a. | n.a. | 0,414 |
| Fósforo (mg/dL) | 20 | 3,49 | 3,25-3,72 | 4 | 3,40 | 2,55-4,25 | 0 | n.a. | n.a. | 0,727 |
| PTH (pg/mL) | 55 | 51,40 | 44,67-58,14 | 13 | 42,89 | 32,38-53,4 | 0 | n.a. | n.a. | 0,265 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 48 | 11,60 | 10,37-12,84 | 12 | 9,83 | 7,74-11,93 | 0 | n.a. | n.a. | 0,184 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 44 | 6,55 | 4,78-8,31 | 8 | 3,39 | 1,86-4,91 | 0 | n.a. | n.a. | 0,08 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.19. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida.

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|-------------------|----|----------|------------------|----|--------|--------------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 61 | 62,69 | 60,25-65,13 | 15 | 61,35 | 57,39-65,30 | 2 | 58,12 | 27,94-88,30 | 0,712 |
| IMC (kg/m ²) | 61 | 28,67 | 27,70-29,65 | 15 | 30,12 | 28,01-32,34 | 2 | 28,36 | 9,78-66,51 | 0,472 |
| FMI (kg/m ²) | 61 | 10,34 | 9,68-11,01 | 15 | 11,80 | 10,50-13,10 | 2 | 10,35 | 3,50-44,21 | 0,107 |
| Massa gorda total (Kg) | 61 | 25,40 | 23,92-26,88 | 15 | 28,39 | 25,83-30,96 | 2 | 26,84 | 2,91-106,60 | 0,128 |
| Massa magra total (Kg) | 61 | 44,06 | 41,90-46,22 | 15 | 42,73 | 38,44-47,02 | 2 | 44,76 | 44,06-45,46 | 0,576 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 61 | 0,03 | 0,031-0,034 | 15 | 0,03 | 0,028-0,034 | 2 | 0,03 | 0,001-0,058 | 0,438 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 61 | 0,10 | 0,087-0,10 | 15 | 0,08 | 0,067-0,10 | 2 | 0,08 | 0,01-0,32 | 0,136 |
| Glicose (mmol/L) | 49 | 5,23 | 4,84-5,63 | 13 | 5,64 | 4,54-6,71 | 2 | 4,41 | 2,28-11,11 | 0,559 |
| Insulina (µU/mL) | 46 | 8,38 | 6,89-9,87 | 12 | 12,38 | 3,88-20,88 | 2 | 5,50 | 2,11-32,18 | 0,575 |
| HOMA _{IR} | 45 | 2,06 | 1,56-2,55 | 12 | 3,14 | 0,77-5,51 | 2 | 1,12 | 0,74-7,99 | 0,424 |
| QUICKI | 45 | 0,35 | 0,34-0,37 | 12 | 0,34 | 0,32-0,36 | 2 | 0,38 | 0,05-0,82 | 0,542 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 57 | 116,70 | 99,76-133,64 | 14 | 110,07 | 83,16-136,98 | 2 | 85,00 | 34,30-504,30 | 0,757 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 58 | 201,86 | 189,79-213,05 | 14 | 198,50 | 178,34-218,66 | 2 | 193,50 | 92,39-479,39 | 0,893 |
| HDL (mg/dL) | 58 | 60,64 | 57,06-64,22 | 14 | 62,93 | 56,51-69,35 | 2 | 55,50 | 27,09-138,09 | 0,554 |
| LDL (mg/dL) | 56 | 119,32 | 108,83-129,82 | 14 | 144,00 | 95,11-132,89 | 2 | 120,50 | 52,68-393,68 | 0,796 |
| Leptina (ng/mL) | 25 | 53,23 | 27,71-78,74 | 5 | 75,22 | 17,68-132,77 | 1 | n.a. | n.a. | 0,227 |
| Adiponectina (ng/mL) | 20 | 12860,06 | 10176,57-15543,54 | 2 | 10890,75 | 8389,53-13391,96 | 1 | n.a. | n.a. | 0,305 |
| Potássio (mmol/L) | 41 | 4,56 | 4,46-4,67 | 12 | 4,74 | 4,56-4,92 | 1 | n.a. | n.a. | 0,114 |
| Sódio (mmol/L) | 41 | 139,1 | 138,52-139,67 | 12 | 138,99 | 138,0-139,97 | 1 | n.a. | n.a. | 0,939 |
| Uréia (mg/dL) | 41 | 38,17 | 35,05-41,28 | 12 | 35,42 | 29,40-41,44 | 1 | n.a. | n.a. | 0,61 |
| Creatinina (mg/dL) | 41 | 1,03 | 0,97-1,08 | 12 | 1,06 | 0,97-1,14 | 1 | n.a. | n.a. | 0,593 |
| Atividade ECA (U/L) | 26 | 10,72 | 8,58-12,85 | 8 | 8,55 | 5,43-11,66 | 0 | n.a. | n.a. | 0,263 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.19

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|--|-----|-------|--------------|----|-------|--------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 41 | 0,23 | 0,16-0,28 | 12 | 0,31 | 0,18-0,44 | 1 | n.a. | n.a. | 0,062 |
| Ferritina (µg/dL) | 41 | 94,02 | 85,48-102,55 | 12 | 96,18 | 68,78-123,58 | 1 | n.a. | n.a. | 0,198 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 40 | 5,74 | 3,80-7,67 | 9 | 4,8 | 3,90-5,69 | 1 | n.a. | n.a. | 0,942 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 37 | 27,59 | 19,38-35,81 | 10 | 24,9 | 18,97-30,83 | 1 | n.a. | n.a. | 0,455 |
| AST (SGOT) (U/L) | 37 | 23,78 | 19,65-27,92 | 10 | 22,1 | 18,34-25,86 | 1 | n.a. | n.a. | 0,68 |
| Gama GT (U/L) | 34 | 32 | 17,39-46,61 | 10 | 21,2 | 15,34-27,06 | 1 | n.a. | n.a. | 0,898 |
| Cálcio (mg/dL) | 23 | 9,5 | 9,30-9,69 | 3 | 9,53 | 9,24-9,82 | 2 | 9,65 | 3,69-22,99 | 0,797 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 23 | 1,06 | 1,01-1,08 | 2 | 1,1 | 0,71-1,48 | 2 | 1,13 | 0,45-2,72 | 0,59 |
| Fósforo (mg/dL) | 23 | 3,49 | 3,23-3,74 | 3 | 3,06 | 1,94-4,18 | 2 | 3,9 | 2,57-5,23 | 0,153 |
| PTH (pg/mL) | 49 | 48,06 | 41,34-54,66 | 12 | 45 | 33,16-56,83 | 2 | 39,75 | 5,85-115,35 | 0,91 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 49 | 10,89 | 9,52-12,27 | 11 | 13,09 | 10,31-15,86 | 1 | n.a. | n.a. | 0,246 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 47 | 5,06 | 3,99-6,14 | 9 | 3,32 | 1,24-5,39 | 2 | 11,15 | 1,23-34,65 | 0,062 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.20. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose.

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|-------------------|----|----------|------------------|----|-------|----------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 69 | 65,65 | 63,63-67,66 | 13 | 67,76 | 61,5-74,01 | 0 | n.a. | n.a. | 0,462 |
| IMC (kg/m ²) | 69 | 28,05 | 27,07-29,03 | 13 | 29,31 | 27,29-31,33 | 0 | n.a. | n.a. | 0,185 |
| Massa gorda total (Kg) | 69 | 24,69 | 23,23-26,16 | 13 | 27,09 | 23,4-30,78 | 0 | n.a. | n.a. | 0,15 |
| Massa magra total (Kg) | 69 | 41,35 | 39,46-43,24 | 13 | 41,87 | 37,35-46,38 | 0 | n.a. | n.a. | 0,634 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 69 | 0,03 | 0,03-0,03 | 13 | 0,03 | 0,02-0,03 | 0 | n.a. | n.a. | 0,505 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 69 | 0,08 | 0,07-0,09 | 13 | 0,07 | 0,06-0,09 | 0 | n.a. | n.a. | 0,251 |
| Glicose (mmol/L) | 44 | 5,06 | 4,5-5,63 | 10 | 5,62 | 4,12-7,12 | 0 | n.a. | n.a. | 0,373 |
| Insulina (μU/mL) | 41 | 7,19 | 6,02-8,37 | 10 | 6,06 | 3,91-8,21 | 0 | n.a. | n.a. | 0,313 |
| HOMA _{IR} | 41 | 1,54 | 1,23-1,85 | 10 | 1,49 | 0,89-2,1 | 0 | n.a. | n.a. | 0,934 |
| QUICKI | 46 | 0,37 | 0,36-0,39 | 11 | 0,37 | 0,34-0,39 | 0 | n.a. | n.a. | 0,549 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 52 | 104,48 | 91,17-117,79 | 13 | 129,46 | 95,13-163,79 | 0 | n.a. | n.a. | 0,082 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 52 | 205,25 | 192,43-218,07 | 13 | 207,62 | 179,27-235,96 | 0 | n.a. | n.a. | 0,694 |
| HDL (mg/dL) | 51 | 57,57 | 54,21-60,93 | 13 | 61,31 | 54,83-67,79 | 0 | n.a. | n.a. | 0,232 |
| LDL (mg/dL) | 51 | 127,90 | 116,17-139,64 | 12 | 122,58 | 92,71-152,46 | 0 | n.a. | n.a. | 0,575 |
| Leptina (ng/mL) | 46 | 56,09 | 40,65-71,54 | 9 | 62,45 | 33,54-91,37 | 0 | n.a. | n.a. | 0,306 |
| Adiponectina (ng/mL) | 56 | 16941,21 | 13719,18-20163,24 | 10 | 17857,20 | 8996,71-26717,69 | 0 | n.a. | n.a. | 0,816 |
| Potássio (mmol/L) | 37 | 4,57 | 4,43-4,71 | 11 | 4,74 | 4,52-4,95 | 0 | n.a. | n.a. | 0,27 |
| Sódio (mmol/L) | 37 | 139,57 | 138,91-140,23 | 11 | 138,95 | 137,9-139,99 | 0 | n.a. | n.a. | 0,28 |
| Uréia (mg/dL) | 37 | 41,18 | 37,47-44,88 | 11 | 40,55 | 30,74-50,35 | 0 | n.a. | n.a. | 0,677 |
| Creatinina (mg/dL) | 37 | 1,04 | 0,97-1,12 | 11 | 1,05 | 0,97-1,14 | 0 | n.a. | n.a. | 0,508 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.20

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|--|-----|-------|--------------|----|-------|-------------|----|-------|----------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 13 | 13,52 | 10,61-16,42 | 3 | 9,47 | 4,78-14,16 | 0 | n.a. | n.a. | 0,138 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 36 | 0,31 | 0,18-0,44 | 11 | 0,20 | 0,09-0,31 | 0 | n.a. | n.a. | 0,572 |
| Ferritina (µg/dL) | 37 | 96,40 | 87,47-105,33 | 11 | 88,89 | 79,09-98,69 | 0 | n.a. | n.a. | 0,198 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 43 | 4,65 | 4,25-5,06 | 7 | 4,90 | 3,85-5,95 | 0 | n.a. | n.a. | 0,511 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 38 | 22,95 | 19,87-26,03 | 7 | 24,14 | 17,51-30,78 | 0 | n.a. | n.a. | 0,388 |
| AST (SGOT) (U/L) | 38 | 21,74 | 20,03-23,44 | 7 | 21,43 | 15,23-27,63 | 0 | n.a. | n.a. | 0,987 |
| Gama GT (U/L) | 38 | 27,21 | 20,12-34,3 | 7 | 20,71 | 13,06-28,37 | 0 | n.a. | n.a. | 0,863 |
| Cálcio (mg/dL) | 31 | 11,46 | 7,47-15,45 | 7 | 9,34 | 8,88-9,8 | 0 | n.a. | n.a. | 0,257 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 30 | 1,11 | 1,07-1,14 | 7 | 1,08 | 1,02-1,13 | 0 | n.a. | n.a. | 0,228 |
| Fósforo (mg/dL) | 30 | 3,33 | 3,12-3,53 | 7 | 3,21 | 2,55-3,88 | 0 | n.a. | n.a. | 0,816 |
| PTH (pg/mL) | 56 | 58,86 | 50,19-67,53 | 10 | 59,86 | 43,51-76,21 | 0 | n.a. | n.a. | 0,463 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 45 | 11,93 | 10,02-13,85 | 11 | 11,27 | 8,62-13,93 | 0 | n.a. | n.a. | 0,992 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 48 | 9,53 | 5,58-13,48 | 11 | 5,34 | 2,53-8,14 | 0 | n.a. | n.a. | 0,213 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.21. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

| Parâmetros | AGT | | | | | | P |
|-----------------------|-----|--------|---------------|-------|--------|---------------|--------------|
| | CC | | | TT+CT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Triglicéridos (mg/dL) | 168 | 109,36 | 100,77-117,95 | 44 | 123,66 | 108,05-139,27 | 0,042 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 123 | 5,12 | 4,47-5,76 | 27 | 7,5 | 2,93-12,07 | 0,039 |
| Cálcio (mg/dL) | 124 | 10,37 | 8,74-12,00 | 28 | 8,97 | 8,28-9,67 | 0,017 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 139 | 7,07 | 5,56-8,59 | 30 | 4,6 | 3,25-5,95 | 0,045 |

Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.22. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal

| Parâmetros | AGT | | | | | | P |
|-----------------------|-----|--------|--------------|-------|--------|---------------|--------|
| | CC | | | TT+CT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Triglicéridos (mg/dL) | 59 | 106,56 | 91,97-121,15 | 15 | 136,47 | 108,51-164,43 | 0,02 |
| Leptina (ng/mL) | 42 | 67,04 | 41,08-92,99 | 9 | 30,09 | 8,73-51,45 | 0,023 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 40 | 5,01 | 4,57-5,43 | 10 | 8,32 | 1,34-25,32 | 0,01 |
| Cálcio (mg/dL) | 20 | 9,69 | 9,49-9,88 | 5 | 7,86 | 5,34-10,37 | <0,001 |

Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.23. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida

| Parâmetros | AGT | | | | | | P |
|---|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | CC | | | TT+CT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Massa gorda total (Kg) | 61 | 25,4 | 23,92-26,88 | 17 | 28,21 | 25,69-30,73 | 0,046 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 61 | 0,095 | 0,087-0,10 | 17 | 0,08 | 0,068-0,098 | 0,046 |
| Potássio (mmol/L) | 41 | 4,56 | 4,46-4,67 | 13 | 4,74 | 4,57-4,90 | 0,037 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 41 | 0,22 | 0,16-0,28 | 13 | 0,37 | 0,19-0,54 | 0,045 |

Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.24. Relação entre o polimorfismo do AGT e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | AGT | | | | | | | | | P |
|------------------------|-----|-------|-------------|----|-------|-------------|----|-------|----------|-------|
| | CC | | | CT | | | TT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Massa gorda total (Kg) | 79 | 11,99 | 11,05-12,92 | 17 | 28,08 | 25,78-30,39 | 1 | n.a. | n.a. | 0,005 |

Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.25. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (CC) versus o heterozigótico (CT) e o homozigótico mutado (TT) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos

| Parâmetros | AGT | | | | | | P |
|------------------------|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | CC | | | TT+CT | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Massa gorda total (Kg) | 79 | 24,28 | 23,08-25,48 | 18 | 28,36 | 26,12-30,60 | 0,002 |
| Leptina (ng/mL) | 55 | 59,89 | 43,48-76,30 | 12 | 73,55 | 48,89-98,20 | 0,048 |

Mann-Whitney, P<0,05.

4.3.2 Polimorfismo da ECA

4.3.2.1 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

Na população geral foi observada diferença entre o polimorfismo da ECA e os valores de Glicose (P=0,048; maior no genótipo ID), Adiponectina (P=0,042; maior no genótipo DD), Atividade da ECA (P=0,016; maior no genótipo DD) e PTH (P=0,031; menor no genótipo DD) (Tabela 4.26).

4.3.2.2 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença entre o polimorfismo da ECA e a atividade da ECA (P=0,011; maior no genótipo DD) (Tabela 4.27).

4.3.2.3 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida

No grupo com massa óssea reduzida (DMO-R) observou-se diferença entre o polimorfismo da ECA e a Glicose (P=0,038; maior no genótipo DD) (Tabela 4.28).

4.3.2.4 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose

No grupo com Osteoporose (OST) observou-se diferença entre o polimorfismo da ECA e o colesterol HDL (P=0,044; maior no genótipo DD) (Tabela 4.29).

4.3.2.5 Junção entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II)

Na população geral foram observadas diferenças para a Adiponectina (P=0,012; maior no genótipo DD) e na Atividade da ECA (P=0,016; maior no genótipo DD) (Tabela 4.30).

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença para o Cálcio (P=0,027; menor no genótipo DD) (Tabela 4.31).

No grupo com massa óssea reduzida (DMO-R) não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros estudados.

No grupo com osteoporose (OST) houve diferença para a Adiponectina ($P=0,039$; maior no genótipo DD) e para os Triglicéridos ($P=0,024$; menor no genótipo DD) (Tabela 4.32).

4.3.2.6 Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD)

Na população geral foram observadas diferenças para Glicose ($P=0,017$; maior nos genótipos DD+ID) e Atividade da ECA ($P=0,022$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.33).

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença para os parâmetros IMC ($P=0,038$; maior nos genótipos DD+ID), Massa gorda total ($P=0,017$; maior nos genótipos DD+ID), Risco de Fratura Ajustado ($P=0,043$; maior nos genótipos DD+ID), Triglicéridos ($P=0,031$; maior nos genótipos DD+ID), PCR ultrasensível ($P=0,039$; maior nos genótipos DD+ID) e Fração Óssea da Fosfatase Alcalina ($P=0,045$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.34).

No grupo com massa óssea reduzida (DMO-R) observou-se diferença para a Glicose ($P=0,011$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.35).

No grupo com osteoporose (OST) a única diferença foi para o HDL ($P=0,011$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.36).

4.3.2.7 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva

Não foram verificadas diferenças quanto aos parâmetros analisados para este grupo ($P>0,05$).

4.3.2.8 Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva

Nos indivíduos tratados com antirreabsortivos a PTH apresentou valores diferentes entre os genótipos ($P=0,027$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.37).

Na comparação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) e os genótipos heterozigótico (ID) e homozigótico mutado (DD) foram observadas diferenças para a PTH ($P=0,045$; maior nos genótipos DD+ID) e no HDL ($P=0,037$; maior nos genótipos DD+ID) (Tabela 4.38).

Tabela 4.26. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral.

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|---|-----|--------|---------------|----|--------|---------------|----|--------|---------------|--------------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 27 | 60,06 | 56,62-63,51 | 83 | 62,13 | 60,27-64 | 76 | 62,74 | 60,78-64,69 | 0,309 |
| IMC (kg/m ²) | 27 | 28,46 | 26,85-30,07 | 83 | 29,89 | 28,9-30,87 | 76 | 29,67 | 28,6-30,75 | 0,287 |
| Massa gorda total (Kg) | 27 | 25,37 | 23,31-27,44 | 83 | 27,47 | 25,9-29,03 | 76 | 27,31 | 25,65-28,97 | 0,47 |
| Massa magra total (Kg) | 27 | 43,41 | 40,78-46,04 | 83 | 44,22 | 42,43-46,02 | 76 | 42,91 | 41-44,81 | 0,31 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 27 | 0,03 | 0,03-0,04 | 83 | 0,03 | 0,03-0,03 | 76 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,98 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 27 | 0,10 | 0,08-0,11 | 83 | 0,09 | 0,08-0,1 | 76 | 0,09 | 0,08-0,1 | 0,844 |
| Glicose (mmol/L) | 23 | 5,06 | 4,14-5,97 | 65 | 5,60 | 5,12-6,08 | 61 | 5,16 | 4,81-5,5 | 0,048 |
| Insulina (μU/mL) | 22 | 9,28 | 4,86-13,69 | 63 | 9,58 | 7,87-11,3 | 53 | 8,26 | 6,34-10,18 | 0,415 |
| HOMA _{IR} | 22 | 2,08 | 0,84-3,32 | 63 | 2,41 | 1,86-2,97 | 52 | 1,84 | 1,45-2,23 | 0,247 |
| QUICKI | 22 | 0,37 | 0,35-0,38 | 63 | 0,35 | 0,34-0,36 | 52 | 0,36 | 0,35-0,37 | 0,216 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 26 | 102,04 | 79,2-124,87 | 71 | 113,27 | 100,11-126,43 | 64 | 108,75 | 97,47-120,03 | 0,336 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 26 | 200,69 | 184,13-217,25 | 71 | 206,70 | 195,54-217,87 | 66 | 209,97 | 198,19-221,75 | 0,798 |
| HDL (mg/dL) | 26 | 59,54 | 53,17-65,91 | 70 | 59,16 | 55,94-62,37 | 66 | 60,41 | 56,74-64,07 | 0,898 |
| LDL (mg/dL) | 26 | 121,31 | 108,12-134,49 | 68 | 121,84 | 111,89-131,79 | 64 | 129,02 | 118,24-139,79 | 0,65 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.26

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|--|-----|----------|-----------------|----|----------|-------------------|----|----------|-------------------|--------------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Leptina (ng/mL) | 17 | 41,50 | 28,88-54,12 | 49 | 77,31 | 53,01-101,61 | 46 | 50,62 | 41,47-59,76 | 0,168 |
| Adiponectina (ng/mL) | 15 | 11037,93 | 7678,66-14397,2 | 52 | 12769,38 | 10198,57-15340,18 | 40 | 16973,03 | 13537,28-20408,78 | 0,042 |
| Potássio (mmol/L) | 19 | 4,62 | 4,46-4,77 | 56 | 4,56 | 4,47-4,65 | 43 | 4,63 | 4,53-4,74 | 0,36 |
| Sódio (mmol/L) | 19 | 139,63 | 138,77-140,49 | 56 | 139,38 | 138,76-139,99 | 43 | 138,94 | 138,36-139,51 | 0,266 |
| Uréia (mg/dL) | 19 | 36,86 | 32,32-41,4 | 56 | 37,87 | 35,59-40,16 | 43 | 39,58 | 36,14-43,02 | 0,543 |
| Creatinina (mg/dL) | 19 | 1,02 | 0,93-1,11 | 56 | 1,04 | 0,99-1,09 | 43 | 1,08 | 1,04-1,13 | 0,337 |
| Atividade ECA (U/L) | 12 | 8,22 | 5,76-10,68 | 34 | 10,50 | 8,93-12,08 | 27 | 14,55 | 11,11-17,99 | 0,016 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 19 | 0,30 | 0,16-0,44 | 56 | 0,35 | 0,2-0,5 | 43 | 0,27 | 0,2-0,34 | 0,935 |
| Ferritina (µg/dL) | 19 | 94,39 | 82,87-105,92 | 56 | 96,54 | 88,04-105,05 | 43 | 90,43 | 81,43-99,43 | 0,431 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 17 | 4,65 | 3,89-5,4 | 54 | 5,58 | 4,17-6,99 | 47 | 6,13 | 3,53-8,73 | 0,716 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 17 | 27,06 | 18,13-35,99 | 53 | 26,51 | 22,72-30,3 | 41 | 27,39 | 20,49-34,29 | 0,963 |
| AST (SGOT) (U/L) | 17 | 24,53 | 17,35-31,71 | 52 | 23,17 | 20,33-26,01 | 41 | 23,66 | 20,77-26,54 | 0,836 |
| Gama GT (U/L) | 17 | 24,71 | 14,76-34,65 | 50 | 31,18 | 24,33-38,03 | 39 | 29,26 | 16,58-41,93 | 0,318 |
| Cálcio (mg/dL) | 10 | 9,45 | 9,09-9,81 | 27 | 9,69 | 9,46-9,91 | 27 | 9,34 | 8,9-9,78 | 0,203 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 10 | 1,12 | 1,04-1,19 | 27 | 1,12 | 1,08-1,16 | 26 | 1,08 | 1,06-1,11 | 0,189 |
| Fósforo (mg/dL) | 10 | 3,58 | 3,32-3,84 | 26 | 3,4 | 3,16-3,65 | 27 | 3,51 | 3,28-3,76 | 0,701 |
| PTH (pg/mL) | 22 | 44,05 | 36,88-51,10 | 69 | 58,76 | 50,74-66,78 | 58 | 11,56 | 9,62-13,50 | 0,031 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 23 | 11,56 | 9,62-13,51 | 65 | 11,72 | 10,61-12,83 | 52 | 12,48 | 10,73-14,23 | 0,731 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 22 | 4,89 | 3,03-6,74 | 58 | 5,6 | 4,30-6,89 | 46 | 5,78 | 4,18-7,37 | 0,686 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.27. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal.

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|-----------------|----|---------|------------------|----|----------|------------------|-------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 7 | 57,64 | 50,4-64,89 | 28 | 57,96 | 55,44-60,47 | 23 | 59,53 | 56,6-62,46 | 0,631 |
| IMC (kg/m ²) | 7 | 28,48 | 26,2-30,77 | 28 | 31,81 | 29,93-33,68 | 23 | 32,38 | 30,13-34,64 | 0,118 |
| Massa gorda total (Kg) | 7 | 24,64 | 22,07-27,22 | 28 | 30,45 | 27,32-33,58 | 23 | 30,62 | 27,18-34,05 | 0,062 |
| Massa magra total (Kg) | 7 | 45,78 | 36,91-54,64 | 28 | 47,26 | 44,09-50,44 | 23 | 46,17 | 42,08-50,26 | 0,766 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 7 | 0,04 | 0,03-0,04 | 28 | 0,03 | 0,03-0,04 | 23 | 0,03 | 0,03-0,04 | 0,274 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 7 | 0,11 | 0,09-0,14 | 28 | 0,10 | 0,08-0,11 | 23 | 0,09 | 0,08-0,11 | 0,126 |
| Glicose (mmol/L) | 6 | 5,96 | 2,12-9,8 | 20 | 5,84 | 4,99-6,68 | 18 | 4,99 | 4,43-5,54 | 0,468 |
| Insulina (µU/mL) | 6 | 8,55 | 2,9-14,2 | 20 | 11,30 | 6,95-15,65 | 14 | 11,59 | 5,19-17,99 | 0,74 |
| HOMA _{IR} | 6 | 1,96 | 0,95-2,96 | 20 | 3,08 | 1,57-4,59 | 14 | 2,10 | 1,47-2,73 | 0,747 |
| QUICKI | 6 | 0,36 | 0,32-0,39 | 20 | 0,34 | 0,33-0,36 | 14 | 0,35 | 0,33-0,37 | 0,753 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 7 | 76,00 | 43,14-108,86 | 23 | 113,04 | 80,7-145,39 | 19 | 114,68 | 96,99-132,38 | 0,063 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 7 | 198,43 | 160,81-236,05 | 23 | 209,52 | 189,05-229,99 | 20 | 206,05 | 184,07-228,03 | 0,864 |
| HDL (mg/dL) | 7 | 65,43 | 44,9-85,96 | 23 | 57,78 | 50,71-64,85 | 20 | 56,70 | 50,02-63,38 | 0,843 |
| LDL (mg/dL) | 7 | 118,29 | 93,08-143,49 | 21 | 117,90 | 102,14-133,67 | 19 | 127,32 | 105,74-148,89 | 0,895 |
| Leptina (ng/mL) | 7 | 41,13 | 15,8-66,45 | 15 | 87,41 | 27,44-147,37 | 14 | 49,46 | 34,77-64,15 | 0,443 |
| Adiponectina (ng/mL) | 5 | 11014,08 | 984,19-21043,97 | 23 | 9876,46 | 7082,65-12670,27 | 13 | 13584,07 | 9742,31-17425,83 | 0,217 |
| Potássio (mmol/L) | 5 | 4,73 | 4,63-4,82 | 22 | 4,58 | 4,42-4,75 | 12 | 4,67 | 4,44-4,9 | 0,499 |
| Sódio (mmol/L) | 5 | 139,80 | 136,38-143,22 | 22 | 139,22 | 137,99-140,44 | 12 | 139,12 | 137,76-140,47 | 0,766 |
| Uréia (mg/dL) | 5 | 35,92 | 30,1-41,74 | 22 | 37,76 | 33,59-41,92 | 12 | 39,88 | 32,8-46,96 | 0,798 |
| Creatinina (mg/dL) | 5 | 1,03 | 0,71-1,35 | 22 | 1,04 | 0,95-1,12 | 12 | 1,09 | 1,01-1,17 | 0,575 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.27

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|--|-----|--------|--------------|----|-------|-------------|----|-------|--------------|--------------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 2 | 5,00 | 2,62-12,62 | 14 | 10,66 | 7,46-13,85 | 7 | 20,99 | 10,24-31,73 | 0,011 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 5 | 0,13 | 0,05-0,3 | 22 | 0,47 | 0,09-0,85 | 12 | 0,22 | 0,13-0,32 | 0,085 |
| Ferritina (µg/dL) | 5 | 103,08 | 69,34-136,82 | 22 | 89,25 | 75,5-103 | 12 | 89,03 | 74,95-103,11 | 0,499 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 4 | 4,70 | 2,8-6,6 | 20 | 5,13 | 4,49-5,76 | 12 | 10,23 | -0,76-21,21 | 0,626 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 6 | 26,67 | 13,13-40,2 | 21 | 31,81 | 23,78-39,84 | 10 | 26,90 | 17,89-35,91 | 0,708 |
| AST (SGOT) (U/L) | 6 | 24,50 | 11,18-37,82 | 20 | 26,25 | 19,44-33,06 | 10 | 21,50 | 16,44-26,56 | 0,667 |
| Gama GT (U/L) | 6 | 31,50 | 0,16-63,16 | 21 | 32,90 | 21,1-44,7 | 9 | 23,22 | 13,86-32,59 | 0,0469 |
| Cálcio (mg/dL) | 2 | 10,00 | 7,46-12,54 | 10 | 9,77 | 9,38-10,16 | 5 | 8,30 | 5,48-11,12 | 0,073 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 2 | 1,20 | 0,95-1,45 | 10 | 1,14 | 1,07-1,20 | 5 | 1,08 | 1,04-1,12 | 0,128 |
| Fósforo (mg/dL) | 2 | 3,45 | 2,26-9,18 | 10 | 3,51 | 3,02-3,99 | 5 | 3,64 | 3,24-4,04 | 0,868 |
| PTH (pg/mL) | 5 | 50,42 | 21,81-79,03 | 23 | 53,75 | 39,88-68,63 | 17 | 46,92 | 38,34-55,51 | 0,964 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 7 | 9,28 | 7,45-11,11 | 20 | 12,1 | 9,77-14,42 | 15 | 12,73 | 10,85-14,61 | 0,083 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 6 | 4,58 | 2,08-7,08 | 18 | 5,89 | 3,52-8,26 | 12 | 8,03 | 2,73-13,33 | 0,668 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.28. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida.

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|--------------------|----|----------|------------------|----|----------|------------------|--------------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 12 | 57,66 | 52,97-62,36 | 34 | 63,18 | 59,9-66,46 | 33 | 63,00 | 59,83-66,17 | 0,153 |
| IMC (kg/m ²) | 12 | 29,00 | 25,94-32,05 | 34 | 28,98 | 27,5-30,46 | 33 | 28,72 | 27,51-29,93 | 0,873 |
| FMI (kg/m ²) | 12 | 10,90 | 9,28-12,51 | 34 | 10,57 | 9,54-11,61 | 33 | 10,54 | 9,58-11,49 | 0,971 |
| Massa gorda total (Kg) | 12 | 26,88 | 23,45-30,3 | 34 | 25,54 | 23,26-27,82 | 33 | 25,77 | 23,56-27,98 | 0,748 |
| Massa magra total (Kg) | 12 | 43,13 | 39,21-47,05 | 34 | 43,63 | 40,99-46,26 | 33 | 43,45 | 40,5-46,41 | 0,804 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 12 | 0,03 | 0,03-0,03 | 34 | 0,03 | 0,03-0,04 | 33 | 0,03 | 0,03-0,04 | 0,703 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 12 | 0,09 | 0,07-0,1 | 34 | 0,10 | 0,08-0,12 | 33 | 0,10 | 0,08-0,11 | 0,778 |
| Glicose (mmol/L) | 10 | 4,50 | 3,89-5,1 | 28 | 5,47 | 4,9-6,05 | 26 | 5,57 | 4,89-6,25 | 0,038 |
| Insulina (μU/mL) | 10 | 11,14 | 0,89-21,39 | 28 | 9,20 | 7,19-11,21 | 22 | 7,39 | 5,01-9,77 | 0,323 |
| HOMA _{IR} | 10 | 2,58 | -0,38-5,54 | 28 | 2,24 | 1,66-2,81 | 21 | 2,00 | 1,13-2,87 | 0,328 |
| QUICKI | 10 | 0,37 | 0,33-0,41 | 28 | 0,35 | 0,34-0,37 | 21 | 0,36 | 0,34-0,38 | 0,381 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 12 | 103,92 | 69,43-138,4 | 32 | 105,44 | 90,79-120,09 | 28 | 114,25 | 94,03-134,47 | 0,657 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 12 | 192,58 | 165,26-219,91 | 32 | 194,91 | 180,75-209,06 | 29 | 214,45 | 195,9-232,99 | 0,284 |
| HDL (mg/dL) | 12 | 62,58 | 54,52-70,65 | 32 | 59,88 | 55,2-64,55 | 29 | 61,86 | 56,22-67,5 | 0,824 |
| LDL (mg/dL) | 12 | 109,83 | 88,89-130,78 | 32 | 113,66 | 100,75-126,56 | 28 | 131,96 | 115,56-148,36 | 0,137 |
| Leptina (ng/mL) | 3 | 30,32 | -4,55-65,18 | 16 | 71,40 | 30,48-112,31 | 14 | 43,57 | 28,46-58,67 | 0,364 |
| Adiponectina (ng/mL) | 2 | 12903,30 | -15169,79-40976,39 | 10 | 12039,73 | 8221,23-15858,23 | 9 | 12925,21 | 7649,83-18200,59 | 0,961 |
| Potássio (mmol/L) | 9 | 4,61 | 4,44-4,77 | 23 | 4,56 | 4,41-4,7 | 24 | 4,65 | 4,52-4,78 | 0,387 |
| Sódio (mmol/L) | 9 | 139,21 | 138,22-140,2 | 23 | 139,33 | 138,51-140,15 | 24 | 138,70 | 138,06-139,34 | 0,466 |
| Uréia (mg/dL) | 9 | 36,48 | 27,07-45,88 | 23 | 37,61 | 34,15-41,07 | 24 | 39,74 | 35,66-43,82 | 0,427 |
| Creatinina (mg/dL) | 9 | 1,06 | 0,92-1,2 | 23 | 1,05 | 0,96-1,14 | 24 | 1,07 | 1-1,13 | 0,717 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.28

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|--|-----|-------|--------------|----|--------|--------------|----|-------|-------------|-------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 6 | 7,62 | 4,12-11,12 | 14 | 9,41 | 7,29-11,54 | 14 | 11,49 | 7,72-15,27 | 0,334 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 9 | 0,30 | 0,05-0,55 | 23 | 0,28 | 0,19-0,37 | 24 | 0,27 | 0,19-0,35 | 0,951 |
| Ferritina (µg/dL) | 9 | 85,00 | 66,17-103,83 | 23 | 102,00 | 86,11-117,88 | 24 | 87,87 | 76,57-99,17 | 0,229 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 9 | 4,91 | 3,59-6,23 | 22 | 6,34 | 2,78-9,9 | 20 | 4,94 | 4,25-5,62 | 0,933 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 8 | 30,00 | 10,78-49,22 | 20 | 22,05 | 18,05-26,05 | 20 | 31,30 | 17,49-45,11 | 0,429 |
| AST (SGOT) (U/L) | 8 | 27,25 | 12,94-41,56 | 20 | 20,15 | 17,69-22,61 | 20 | 26,05 | 20,58-31,52 | 0,218 |
| Gama GT (U/L) | 8 | 21,25 | 12,37-30,13 | 18 | 22,22 | 16,22-28,22 | 19 | 38,53 | 12,33-64,72 | 0,579 |
| Cálcio (mg/dL) | 4 | 9,15 | 8,41-9,89 | 7 | 9,57 | 9,25-9,89 | 16 | 9,62 | 9,32-9,92 | 0,337 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 4 | 1,04 | 0,99-1,09 | 7 | 1,09 | 1,06-1,12 | 15 | 1,08 | 1,04-1,13 | 0,127 |
| Fósforo (mg/dL) | 4 | 3,55 | 3,12-3,97 | 7 | 3,51 | 3,06-3,96 | 16 | 3,6 | 3,25-3,96 | 0,976 |
| PTH (pg/mL) | 11 | 41,81 | 32,49-51,12 | 26 | 53,42 | 43,94-62,90 | 25 | 40,51 | 32,48-48,53 | 0,093 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 10 | 12,2 | 9,24-15,15 | 28 | 10,79 | 9,05-12,51 | 23 | 11,91 | 9,45-14,38 | 0,473 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 9 | 3,65 | 0,71-6,60 | 26 | 5,17 | 3,58-6,74 | 21 | 4,6 | 3,28-5,91 | 0,378 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.29. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose.

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|---|-----|----------|------------------|----|----------|-------------------|----|----------|------------------|--------------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 8 | 65,78 | 57,84-73,72 | 21 | 66,00 | 62,63-69,37 | 20 | 65,99 | 61,87-70,11 | 0,814 |
| IMC (kg/m ²) | 8 | 27,64 | 24,02-31,25 | 21 | 28,80 | 27,09-30,5 | 20 | 28,14 | 25,87-30,41 | 0,7 |
| Massa gorda total (Kg) | 8 | 23,75 | 18,37-29,13 | 21 | 26,61 | 24,01-29,21 | 20 | 26,07 | 22,72-29,41 | 0,79 |
| Massa magra total (Kg) | 8 | 41,75 | 38,35-45,15 | 21 | 41,14 | 37,39-44,88 | 20 | 38,24 | 36,3-40,19 | 0,149 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 8 | 0,03 | 0,02-0,04 | 21 | 0,03 | 0,02-0,03 | 20 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,501 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 8 | 0,09 | 0,03-0,16 | 21 | 0,07 | 0,06-0,08 | 20 | 0,07 | 0,06-0,08 | 0,839 |
| Glicose (mmol/L) | 7 | 5,09 | 3,54-6,64 | 17 | 5,54 | 4,16-6,93 | 17 | 4,70 | 4,38-5,03 | 0,788 |
| Insulina (µU/mL) | 6 | 6,90 | 4,78-9,02 | 15 | 8,02 | 5,03-11,01 | 17 | 6,65 | 5,31-7,98 | 0,929 |
| HOMA _{IR} | 6 | 1,38 | 0,93-1,83 | 15 | 1,84 | 1,05-2,64 | 17 | 1,42 | 1,06-1,78 | 0,933 |
| QUICKI | 6 | 0,37 | 0,35-0,39 | 15 | 0,37 | 0,34-0,4 | 17 | 0,37 | 0,36-0,38 | 0,97 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 7 | 124,86 | 57,85-191,87 | 16 | 129,25 | 103,09-155,41 | 17 | 93,06 | 72,72-113,39 | 0,064 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 7 | 216,86 | 180,88-252,84 | 16 | 226,25 | 196,14-256,36 | 17 | 206,94 | 181,32-232,56 | 0,54 |
| HDL (mg/dL) | 7 | 48,43 | 42,27-54,58 | 15 | 59,73 | 54,22-65,25 | 17 | 62,29 | 54,14-70,45 | 0,044 |
| LDL (mg/dL) | 7 | 144,00 | 117,33-170,67 | 15 | 144,80 | 115,5-174,1 | 17 | 126,06 | 102,91-149,21 | 0,399 |
| Leptina (ng/mL) | 7 | 46,67 | 22,23-71,1 | 18 | 74,16 | 38,26-110,05 | 18 | 57,00 | 38,35-75,65 | 0,669 |
| Adiponectina (ng/mL) | 8 | 10586,50 | 5734,28-15438,72 | 19 | 16655,35 | 10763,98-22546,71 | 18 | 21444,52 | 14857,7-28031,34 | 0,055 |
| Potássio (mmol/L) | 5 | 4,52 | 3,81-5,22 | 11 | 4,51 | 4,28-4,74 | 7 | 4,53 | 4,13-4,92 | 0,975 |
| Sódio (mmol/L) | 5 | 140,22 | 138,27-142,17 | 11 | 139,79 | 138,34-141,24 | 7 | 139,44 | 137,06-141,83 | 0,82 |
| Uréia (mg/dL) | 5 | 38,48 | 27,88-49,08 | 11 | 38,65 | 32,88-44,41 | 7 | 38,53 | 22,88-54,18 | 0,909 |
| Creatinina (mg/dL) | 5 | 0,93 | 0,77-1,08 | 11 | 1,03 | 0,9-1,16 | 7 | 1,12 | 0,96-1,28 | 0,105 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.29

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|--|-----|--------|--------------|----|-------|--------------|----|--------|--------------|-------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 4 | 10,73 | 3,56-17,89 | 6 | 12,68 | 9,29-16,07 | 6 | 14,18 | 7,83-20,53 | 0,619 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 5 | 0,48 | 0,17-0,79 | 11 | 0,24 | 0,08-0,41 | 7 | 0,36 | 0,02-0,74 | 0,097 |
| Ferritina (µg/dL) | 5 | 102,62 | 82,79-122,45 | 11 | 99,74 | 87,02-112,45 | 7 | 101,61 | 58,58-144,65 | 0,834 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 4 | 4,00 | 2,1-5,9 | 12 | 4,94 | 4,41-5,47 | 15 | 4,45 | 3,87-5,04 | 0,145 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 3 | 20,00 | 4,89-35,11 | 12 | 24,67 | 18,11-31,22 | 11 | 20,73 | 16,82-24,63 | 0,566 |
| AST (SGOT) (U/L) | 3 | 17,33 | 5,08-29,59 | 12 | 23,08 | 19,33-26,83 | 11 | 21,27 | 19,49-23,05 | 0,263 |
| Gama GT (U/L) | 3 | 20,33 | -5,52-46,19 | 11 | 42,55 | 21,67-63,42 | 11 | 18,18 | 13,75-22,62 | 0,14 |
| Cálcio (mg/dL) | 4 | 9,48 | 8,75-10,2 | 10 | 9,69 | 9,16-10,22 | 6 | 9,45 | 9,18-9,72 | 0,327 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 4 | 1,16 | 0,96-1,35 | 10 | 1,13 | 1,04-1,23 | 6 | 1,09 | 1,05-1,12 | 0,409 |
| Fósforo (mg/dL) | 4 | 3,69 | 3,03-4,34 | 9 | 3,21 | 2,72-3,69 | 6 | 3,18 | 2,60-3,76 | 0,369 |
| PTH (pg/mL) | 6 | 42,83 | 27,95-57,71 | 20 | 71,46 | 51,44-91,48 | 16 | 56,61 | 44,86-68,37 | 0,115 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 6 | 13,17 | 6,35-19,98 | 17 | 12,82 | 10,86-14,75 | 14 | 13,14 | 7,37-18,54 | 0,577 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 7 | 6,74 | 1,61-11,87 | 14 | 6,03 | 2,07-9,98 | 13 | 5,62 | 2,72-8,51 | 0,7 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.30. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|----------------------|-------|----------|-------------------|----|----------|-------------------|-------|
| | II+ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Adiponectina (ng/mL) | 67 | 12381,74 | 10280,29-14483,19 | 40 | 16973,03 | 13537,28-20408,78 | 0,012 |
| Atividade ECA (U/L) | 46 | 9,91 | 8,59-11,22 | 27 | 14,55 | 11,11-17,99 | 0,016 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.31. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|----------------|-------|-------|------------|----|-------|------------|-------|
| | II+ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Cálcio (mg/dL) | 12 | 9,81 | 9,48-10,13 | 5 | 8,3 | 5,47-11,12 | 0,027 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.32. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (DD) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico selvagem (II) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|-----------------------|-------|----------|-------------------|----|----------|-------------------|-------|
| | II+ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Triglicéridos (mg/dL) | 23 | 127,91 | 103,92-151,91 | 17 | 93,06 | 72,72-113,39 | 0,024 |
| Adiponectina (ng/mL) | 27 | 14857,17 | 10515,10-19199,23 | 18 | 21444,52 | 14857,70-28031,34 | 0,039 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.33. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|---------------------|-----|-------|------------|-------|-------|-------------|-------|
| | II | | | DD+ID | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Glicose (mmol/L) | 23 | 5,05 | 4,14-5,97 | 126 | 5,38 | 5,09-5,68 | 0,017 |
| Atividade ECA (U/L) | 12 | 8,21 | 5,75-10,67 | 61 | 12,3 | 10,52-14,07 | 0,022 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.34. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|---|-------|--------|--------------|----|-------|--------------|-------|
| | DD+ID | | | II | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| IMC (kg/m ²) | 51 | 32,07 | 30,66-33,46 | 7 | 28,48 | 26,19-30,76 | 0,038 |
| Massa gorda total (Kg) | 51 | 30,52 | 28,29-32,75 | 7 | 24,64 | 22,06-27,21 | 0,017 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 51 | 0,09 | 0,08-0,11 | 7 | 0,11 | 0,088-0,13 | 0,043 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 42 | 113,79 | 95,10-132,47 | 7 | 76 | 43,14-108,86 | 0,031 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 34 | 0,38 | 0,14-0,62 | 5 | 0,12 | 0,04-0,29 | 0,039 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 35 | 12,37 | 10,88-13,85 | 7 | 9,28 | 7,45-11,11 | 0,045 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.35. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|------------------|-------|-------|-----------|----|-------|-----------|-------|
| | DD+ID | | | II | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Glicose (mmol/L) | 54 | 5,51 | 5,09-5,94 | 10 | 4,5 | 3,89-5,09 | 0,011 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.36. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|-------------|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | II | | | DD+ID | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| HDL (mg/dL) | 7 | 48,43 | 42,27-54,58 | 32 | 61,09 | 56,31-65,88 | 0,011 |

ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.37. Relação entre o polimorfismo da ECA e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | ECA | | | | | | | | | P |
|-------------|-----|-------|-------------|----|-------|-------------|----|-------|-------------|-------|
| | II | | | ID | | | DD | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| PTH (pg/mL) | 12 | 42,71 | 33,70-51,71 | 28 | 60,43 | 51,42-69,43 | 20 | 51,61 | 41,72-61,49 | 0,027 |

PTH, paratormonio. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.38. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (II) versus o heterozigótico (ID) e o homozigótico mutado (DD) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | ECA | | | | | | P |
|-------------|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | II | | | DD+ID | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| HDL (mg/dL) | 14 | 54 | 48,08-59,92 | 50 | 62,5 | 59,01-65,99 | 0,037 |
| PTH (pg/mL) | 12 | 42,71 | 33,70-51,71 | 48 | 56,75 | 50,20-63,31 | 0,045 |

PTH, paratormonio; ECA, enzima conversora da angiotensina. Mann-Whitney, P<0,05.

4.3.3 Polimorfismo do AGTR1

4.3.3.1 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

Na população geral observou-se diferença entre o polimorfismo do AGTR1 e os valores de Adiponectina ($P=0,05$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.39).

4.3.3.2 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros: IMC ($P=0,012$; maior no genótipo AA), Massa gorda total ($P=0,009$; maior no genótipo AA), Risco de Fratura ($P=0,011$; maior no genótipo AA), Risco de Fratura Ajustado ($P=0,01$; maior no genótipo AA), Glicose ($P=0,047$, menor no genótipo AA), Adiponectina ($P=0,015$, maior no genótipo AA) e Sódio ($P=0,043$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.40).

4.3.3.3 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida

No grupo com baixa massa óssea (DMO-R) não foram observadas diferenças entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros avaliados (Tabela 4.41).

4.3.3.4 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose

No grupo com osteoporose (OST) foi observada diferença entre o polimorfismo do AGTR1 e o Sódio ($P=0,017$; maior no genótipo CA) (Tabela 4.42).

4.3.3.5 Junção entre o genótipo homocigótico mutado (CC) versus o heterocigótico (CA) e o homocigótico selvagem (AA)

Não se aplica.

4.3.3.6 Junção entre o genótipo homocigótico selvagem (AA) versus o heterocigótico (CA) e o homocigótico mutado (CC)

Não se aplica.

4.3.3.7 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva

Os indivíduos não tratados com antirreabsortivos apresentaram diferença para a massa gorda total ($P=0,05$; maior no genótipo CA) e para a AST ($P=0,004$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.43), sendo ambas alterações atribuídas ao alelo A (Tabela 4.44).

4.3.3.8 Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva

A diferença observada nos indivíduos tratados com antirreabsortivos foi para a Aspartato aminotransferase ($P=0,033$; maior no genótipo CA) (Tabela 4.45).

Tabela 4.39. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|---|-------|-------|----------|-----|----------|-------------------|-----|----------|-------------------|-------------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 61,67 | 60,21-63,14 | 119 | 62,89 | 61,19-64,58 | 0,188 |
| IMC (kg/m ²) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 29,13 | 28,41-29,87 | 119 | 29,74 | 28,89-30,58 | 0,424 |
| Massa gorda total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 26,25 | 25,08-27,43 | 119 | 26,78 | 25,47-28,08 | 0,81 |
| Massa magra total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 44,25 | 42,65-45,85 | 119 | 44,78 | 43,21-46,34 | 0,606 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 0,03 | 0,03-0,03 | 119 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,306 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 0 | n.a. | n.a. | 122 | 0,10 | 0,09-0,1 | 119 | 0,09 | 0,08-0,1 | 0,724 |
| Glicose (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 91 | 5,71 | 5,26-6,16 | 89 | 5,17 | 4,91-5,42 | 0,363 |
| Insulina (µU/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 85 | 8,51 | 7,12-9,91 | 82 | 8,89 | 7,48-10,3 | 0,779 |
| HOMA _{IR} | 0 | n.a. | n.a. | 84 | 2,08 | 1,71-2,46 | 82 | 2,16 | 1,69-2,63 | 0,522 |
| QUICKI | 0 | n.a. | n.a. | 85 | 0,36 | 0,35-0,36 | 87 | 0,36 | 0,35-0,37 | 0,418 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 104 | 109,33 | 99,59-119,06 | 106 | 115,59 | 103,86-127,33 | 0,531 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 104 | 205,50 | 197,35-213,65 | 108 | 203,93 | 195,24-212,61 | 0,708 |
| HDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 103 | 58,98 | 56,26-61,7 | 107 | 58,41 | 55,78-61,04 | 0,823 |
| LDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 101 | 126,44 | 119,13-133,74 | 101 | 120,37 | 112,4-128,33 | 0,226 |
| Leptina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 65 | 54,06 | 39,64-68,47 | 71 | 62,49 | 46,54-78,44 | 0,46 |
| Adiponectina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 75 | 12523,15 | 10491,97-14554,32 | 67 | 15670,64 | 13092,95-18248,33 | 0,05 |
| Potássio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 4,63 | 4,54-4,71 | 82 | 4,61 | 4,54-4,68 | 0,564 |
| Sódio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 139,03 | 138,6-139,45 | 82 | 139,22 | 138,78-139,65 | 0,676 |
| Uréia (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 39,41 | 37,21-41,61 | 82 | 38,84 | 36,39-41,3 | 0,631 |
| Creatinina (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 1,07 | 1,02-1,11 | 82 | 1,05 | 1,01-1,1 | 0,611 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.39

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|--|-------|-------|----------|----|-------|--------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 13,72 | 10,13-17,3 | 44 | 11,58 | 9,75-13,4 | 0,445 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 0,32 | 0,2-0,44 | 80 | 0,30 | 0,23-0,37 | 0,425 |
| Ferritina (µg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 78 | 95,14 | 88,15-102,12 | 82 | 96,97 | 89,83-104,1 | 0,512 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 68 | 5,81 | 4,02-7,6 | 80 | 5,33 | 4,36-6,3 | 0,662 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 68 | 26,15 | 23,53-28,77 | 78 | 27,50 | 22,79-32,21 | 0,372 |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 68 | 21,41 | 19,92-22,91 | 78 | 24,46 | 21,63-27,29 | 0,363 |
| Gama GT (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 66 | 28,00 | 23,75-32,25 | 77 | 30,97 | 23,07-38,88 | 0,283 |
| Cálcio (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 9,48 | 9,31-9,65 | 51 | 10,61 | 8,21-13,01 | 0,654 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 38 | 1,09 | 1,06-1,12 | 48 | 1,10 | 1,08-1,12 | 0,734 |
| Fósforo (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 39 | 3,33 | 3,18-3,49 | 50 | 3,46 | 3,29-3,63 | 0,222 |
| PTH (pg/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 98 | 51,16 | 46,7-55,61 | 96 | 53,18 | 47,06-59,3 | 0,837 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 87 | 11,90 | 10,76-13,03 | 86 | 10,98 | 9,99-11,96 | 0,199 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 86 | 7,06 | 4,84-9,29 | 80 | 6,30 | 5,03-7,58 | 0,873 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.40. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|---|-------|-------|----------|----|---------|------------------|----|----------|-------------------|--------------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 59,35 | 57,11-61,59 | 39 | 58,08 | 55,83-60,33 | 0,59 |
| IMC (kg/m ²) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 29,72 | 28,34-31,1 | 39 | 32,46 | 30,95-33,96 | 0,012 |
| Massa gorda total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 26,16 | 23,81-28,5 | 39 | 30,59 | 28,15-33,04 | 0,009 |
| Massa magra total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 47,67 | 44,78-50,55 | 39 | 48,01 | 45-51,01 | 0,925 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 0,04 | 0,04-0,04 | 39 | 0,03 | 0,03-0,04 | 0,011 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 0 | n.a. | n.a. | 42 | 0,12 | 0,1-0,14 | 39 | 0,09 | 0,08-0,1 | 0,01 |
| Glicose (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 33 | 6,29 | 5,49-7,1 | 29 | 5,15 | 4,74-5,56 | 0,047 |
| Insulina (µU/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 8,79 | 7,12-10,46 | 26 | 11,33 | 7,76-14,89 | 0,465 |
| HOMA _{IR} | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 2,28 | 1,9-2,66 | 26 | 2,81 | 1,61-4,01 | 0,681 |
| QUICKI | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 0,34 | 0,33-0,36 | 26 | 0,35 | 0,33-0,37 | 0,626 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 38 | 111,89 | 96,45-127,34 | 34 | 114,94 | 91,87-138,02 | 0,808 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 38 | 196,89 | 185,86-207,93 | 35 | 217,29 | 200,86-233,72 | 0,088 |
| HDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 38 | 56,24 | 51,17-61,31 | 34 | 57,38 | 51,56-63,21 | 0,722 |
| LDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 118,73 | 108,41-129,05 | 30 | 131,67 | 116,77-146,57 | 0,228 |
| Leptina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 27 | 50,17 | 24,05-76,28 | 24 | 72,17 | 34,68-109,65 | 0,109 |
| Adiponectina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 8700,98 | 6981,78-10420,18 | 24 | 13628,68 | 10441,64-16815,72 | 0,015 |
| Potássio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 4,60 | 4,45-4,75 | 28 | 4,66 | 4,56-4,76 | 0,694 |
| Sódio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 138,25 | 137,56-138,93 | 28 | 139,57 | 138,66-140,48 | 0,043 |
| Uréia (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 39,25 | 35,73-42,78 | 28 | 38,56 | 34,31-42,82 | 0,451 |
| Creatinina (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 1,15 | 1,04-1,25 | 28 | 1,03 | 0,95-1,11 | 0,074 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.40

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|--|-------|-------|----------|----|-------|--------------|----|--------|--------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 12 | 18,64 | 7,73-29,55 | 17 | 13,09 | 9,58-16,61 | 0,807 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 0,44 | 0,12-0,76 | 27 | 0,30 | 0,2-0,4 | 0,749 |
| Ferritina (µg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 94,96 | 82,76-107,16 | 28 | 104,66 | 88,89-120,43 | 0,232 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 24 | 7,85 | 2,67-13,02 | 24 | 5,08 | 4,51-5,64 | 0,312 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 29,04 | 24,23-33,84 | 26 | 30,58 | 22,37-38,79 | 0,567 |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 22,32 | 19,39-25,26 | 26 | 25,46 | 19,12-31,81 | 0,993 |
| Gama GT (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 27 | 30,37 | 24,88-35,86 | 27 | 34,15 | 20,97-47,32 | 0,169 |
| Cálcio (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 12 | 9,57 | 9,22-9,92 | 13 | 9,10 | 8,17-10,03 | 0,89 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 11 | 1,11 | 1,04-1,17 | 11 | 1,12 | 1,08-1,15 | 0,248 |
| Fósforo (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 12 | 3,30 | 2,97-3,63 | 12 | 3,64 | 3,37-3,92 | 0,125 |
| PTH (pg/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 35 | 51,07 | 43,85-58,3 | 31 | 48,55 | 38,55-58,56 | 0,266 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 31 | 11,23 | 9,92-12,53 | 27 | 11,15 | 9,24-13,05 | 0,547 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 6,40 | 3,96-8,84 | 23 | 5,70 | 3,71-7,69 | 0,985 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.41. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|---|-------|-------|----------|----|----------|-------------------|----|----------|------------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 61,27 | 58,71-63,84 | 40 | 63,21 | 60,07-66,36 | 0,199 |
| IMC (kg/m ²) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 28,81 | 27,63-30 | 40 | 29,06 | 27,71-30,41 | 0,847 |
| FMI (kg/m ²) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 10,85 | 10,03-11,66 | 40 | 10,39 | 9,45-11,34 | 0,529 |
| Massa gorda total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 26,48 | 24,56-28,39 | 40 | 25,68 | 23,62-27,74 | 0,61 |
| Massa magra total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 42,88 | 40,14-45,62 | 40 | 45,17 | 42,72-47,63 | 0,078 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 0,03 | 0,03-0,03 | 40 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,878 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 0,09 | 0,08-0,1 | 40 | 0,10 | 0,09-0,11 | 0,583 |
| Glicose (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 31 | 5,37 | 4,79-5,94 | 34 | 5,33 | 4,82-5,84 | 0,839 |
| Insulina (μU/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 9,34 | 5,86-12,82 | 31 | 8,63 | 6,73-10,52 | 0,735 |
| HOMA _{IR} | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 2,34 | 1,36-3,32 | 31 | 2,12 | 1,45-2,8 | 0,97 |
| QUICKI | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 0,36 | 0,34-0,37 | 31 | 0,36 | 0,34-0,37 | 0,899 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 99,92 | 86,87-112,97 | 37 | 128,97 | 104,73-153,21 | 0,078 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 209,76 | 194,66-224,85 | 38 | 193,92 | 180,49-207,35 | 0,189 |
| HDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 62,43 | 58,41-66,45 | 38 | 59,11 | 54,55-63,66 | 0,254 |
| LDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 37 | 128,89 | 116,1-141,68 | 36 | 109,39 | 97,32-121,46 | 0,06 |
| Leptina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 13 | 51,11 | 30,36-71,87 | 18 | 61,77 | 26,11-97,44 | 0,873 |
| Adiponectina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 12 | 14277,22 | 10524,49-18029,94 | 11 | 10190,23 | 7059,33-13321,12 | 0,124 |
| Potássio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 4,64 | 4,5-4,78 | 31 | 4,58 | 4,47-4,69 | 0,569 |
| Sódio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 138,84 | 138,22-139,47 | 31 | 139,27 | 138,6-139,94 | 0,119 |
| Uréia (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 37,55 | 33,59-41,5 | 31 | 37,80 | 34,2-41,4 | 0,928 |
| Creatinina (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 1,03 | 0,98-1,07 | 31 | 1,07 | 0,99-1,15 | 0,656 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.41

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|--|-------|-------|----------|----|-------|--------------|----|-------|--------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 15 | 9,79 | 7,91-11,66 | 21 | 10,46 | 7,81-13,11 | 0,797 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 0,27 | 0,18-0,36 | 31 | 0,28 | 0,19-0,36 | 0,729 |
| Ferritina (µg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 92,22 | 77,93-106,52 | 31 | 94,60 | 83,35-105,85 | 0,319 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 24 | 4,66 | 4,11-5,22 | 27 | 6,32 | 3,46-9,19 | 0,479 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 21 | 22,76 | 19,52-26 | 27 | 29,89 | 18,63-41,15 | 0,811 |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 21 | 20,33 | 18,13-22,53 | 27 | 25,63 | 20,12-31,14 | 0,186 |
| Gama GT (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 21 | 20,67 | 16,25-25,09 | 24 | 37,00 | 16,44-57,56 | 0,119 |
| Cálcio (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 14 | 9,43 | 9,17-9,69 | 14 | 9,60 | 9,28-9,92 | 0,289 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 13 | 1,06 | 1,04-1,09 | 14 | 1,09 | 1,04-1,13 | 0,732 |
| Fósforo (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 14 | 3,32 | 3,02-3,63 | 14 | 3,63 | 3,28-3,98 | 0,147 |
| PTH (pg/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 32 | 43,98 | 36,48-51,47 | 32 | 50,97 | 42,76-59,17 | 0,167 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 11,21 | 9,6-12,81 | 32 | 11,38 | 9,52-13,23 | 0,908 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 4,72 | 3,37-6,08 | 29 | 5,29 | 3,8-6,77 | 0,635 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.42. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|---|-------|-------|----------|----|----------|-------------------|----|----------|-------------------|--------------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 64,51 | 61,76-67,27 | 40 | 67,25 | 64,44-70,06 | 0,098 |
| IMC (kg/m ²) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 28,85 | 27,55-30,15 | 40 | 27,76 | 26,5-29,01 | 0,169 |
| Massa gorda total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 26,13 | 24,16-28,11 | 40 | 24,16 | 22,22-26,1 | 0,066 |
| Massa magra total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 42,02 | 39,47-44,58 | 40 | 41,23 | 38,8-43,66 | 0,482 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 0,03 | 0,03-0,03 | 40 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,488 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 0 | n.a. | n.a. | 40 | 0,08 | 0,07-0,09 | 40 | 0,08 | 0,07-0,09 | 0,131 |
| Glicose (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 27 | 5,40 | 4,41-6,39 | 26 | 4,97 | 4,56-5,37 | 0,873 |
| Insulina (µU/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 7,19 | 5,62-8,75 | 25 | 6,68 | 5,24-8,13 | 0,614 |
| HOMA _{IR} | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 1,54 | 1,18-1,91 | 25 | 1,52 | 1,09-1,94 | 0,522 |
| QUICKI | 0 | n.a. | n.a. | 26 | 0,37 | 0,36-0,38 | 30 | 0,38 | 0,35-0,4 | 0,928 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 117,97 | 93,54-142,39 | 35 | 102,09 | 89,99-114,18 | 0,604 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 211,34 | 193,59-229,1 | 35 | 201,43 | 185,64-217,22 | 0,287 |
| HDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 28 | 58,14 | 52,85-63,43 | 35 | 58,66 | 55,12-62,19 | 0,803 |
| LDL (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 27 | 133,63 | 117,07-150,18 | 35 | 121,97 | 107,07-136,87 | 0,189 |
| Leptina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 59,79 | 34,84-84,74 | 29 | 54,93 | 39,62-70,23 | 0,709 |
| Adiponectina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 33 | 15360,00 | 11381,74-19338,26 | 32 | 19086,00 | 14489,04-23682,97 | 0,203 |
| Potássio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 4,64 | 4,47-4,8 | 23 | 4,58 | 4,4-4,75 | 0,577 |
| Sódio (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 140,09 | 139,3-140,88 | 23 | 138,70 | 138,01-139,4 | 0,017 |
| Uréia (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 41,44 | 37,04-45,84 | 23 | 40,59 | 34,87-46,31 | 0,942 |
| Creatinina (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 1,03 | 0,96-1,1 | 23 | 1,07 | 0,97-1,17 | 0,57 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.42

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|--|-------|-------|----------|----|-------|--------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 10 | 13,70 | 10,04-17,36 | 6 | 11,18 | 7,37-14,99 | 0,328 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 0,24 | 0,15-0,33 | 22 | 0,34 | 0,13-0,54 | 0,639 |
| Ferritina (µg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 98,25 | 86,96-109,53 | 23 | 90,80 | 81,65-99,94 | 0,27 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 20 | 4,75 | 4,11-5,38 | 29 | 4,61 | 4,13-5,1 | 0,737 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 19 | 25,63 | 20,28-30,98 | 25 | 21,72 | 19,01-24,43 | 0,259 |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 19 | 21,26 | 18,73-23,79 | 25 | 22,16 | 19,86-24,46 | 0,868 |
| Gama GT (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 18 | 33,00 | 20,46-45,54 | 26 | 22,12 | 16,09-28,14 | 0,05 |
| Cálcio (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 14 | 9,45 | 9,09-9,81 | 24 | 12,01 | 6,79-17,23 | 0,855 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 0 | n.a. | n.a. | 14 | 1,11 | 1,05-1,16 | 23 | 1,10 | 1,06-1,14 | 0,405 |
| Fósforo (mg/dL) | 0 | n.a. | n.a. | 13 | 3,37 | 3,12-3,63 | 24 | 3,27 | 3-3,54 | 0,621 |
| PTH (pg/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 31 | 58,67 | 50,19-67,14 | 33 | 59,67 | 46,2-73,13 | 0,464 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 27 | 13,41 | 10,44-16,37 | 27 | 10,33 | 8,88-11,78 | 0,083 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 0 | n.a. | n.a. | 29 | 10,04 | 3,91-16,18 | 28 | 7,85 | 4,88-10,82 | 0,78 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.43. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|------------------------|-------|-------|----------|----|-------|-------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Massa gorda total (Kg) | 0 | n.a. | n.a. | 30 | 28,43 | 25,60-31,26 | 34 | 24,94 | 22,87-27,01 | 0,05 |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 15 | 20,4 | 17,93-22,87 | 23 | 28,7 | 22,78-34,61 | 0,004 |

AST, aspartato aminotransferase; Mann-Whitney P<0,05.

Tabela 4.44. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | P |
|------------------------|-------|-------|-------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC+CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Massa gorda total (Kg) | 42 | 26,15 | 23,81-28,50 | 39 | 30,59 | 28,15-33,03 | 0,05 |
| AST (SGOT) (U/L) | 28 | 22,32 | 19,39-25,26 | 26 | 25,46 | 19,12-31,81 | 0,003 |

AST, aspartato aminotransferase; Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.45. Relação entre o polimorfismo do AGTR1 e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | AGTR1 | | | | | | | | | P |
|------------------|-------|-------|----------|----|-------|-------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| AST (SGOT) (U/L) | 0 | n.a. | n.a. | 25 | 21 | 18,79-23,21 | 29 | 20,21 | 18,04-22,37 | 0,033 |

AST, aspartato aminotransferase; Mann-Whitney, P<0,05.

4.3.4 Polimorfismo do SCNN1G

4.3.4.1 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

Na população geral foi observada diferença entre o polimorfismo do SCNN1G e a Leptina ($P=0,032$; maior no genótipo CC) (Tabela 4.46).

4.3.4.2 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Normal

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença entre o polimorfismo do SCNN1G e o Cálcio ($P=0,038$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.47).

4.3.4.3 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com DMO Reduzida

No grupo com massa óssea reduzida (DMO-R) observou-se diferença entre o polimorfismo do SCNN1G e o Fósforo ($P=0,039$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.48).

4.3.4.4 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população com Osteoporose

No grupo com osteoporose (OST) não se observou diferença entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros avaliados (Tabela 4.49).

4.3.4.5 Junção entre o genótipo homozigótico mutado (CC) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico selvagem (AA)

Na população geral a Leptina esteve aumentada no genótipo homozigótico mutado (CC) ($P=0,024$) (Tabela 4.50).

Na divisão dos grupos de acordo com a massa óssea não foram observadas diferenças para esta análise.

4.3.4.6 Junção entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC)

No grupo controle (DMO-N) observou-se diferença para a Aspartato aminotransferase ($P=0,041$; maior no genótipo AA) e para o Cálcio ($P=0,039$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.51).

No grupo com osteoporose (OST) observou-se diferença para a PCR ultrasensível ($P=0,039$; maior nos genótipos CC+CA) (Tabela 4.52).

Não foram observadas diferenças para esta análise na população geral nem no grupo com massa óssea reduzida (DMO-R).

4.3.4.7 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos sem terapêutica antirreabsortiva

Dos indivíduos que não receberam tratamento com antirreabsortivos, os portadores do genótipo AA apresentaram aumento da atividade da ECA ($P=0,012$) (Tabela 4.53). A Tabela 4.54 confirma que este aumento é atribuído ao alelo A.

4.3.4.8 Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para os indivíduos com terapêutica antirreabsortiva

A diferença observada nos indivíduos tratados com antirreabsortivo foi para a Ferritina na comparação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) ($P=0,048$; maior no genótipo AA) (Tabela 4.55).

Tabela 4.46. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|---|--------|----------|-------------------|----|----------|-------------------|----|----------|-----------------|--------------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 149 | 61,96 | 60,48-63,44 | 78 | 63,00 | 61,07-64,93 | 8 | 63,77 | 55,89-71,65 | 0,687 |
| IMC (kg/m ²) | 149 | 29,51 | 28,79-30,23 | 78 | 28,99 | 28,05-29,93 | 8 | 30,87 | 27,48-34,26 | 0,307 |
| Massa gorda total (Kg) | 149 | 26,56 | 25,39-27,74 | 78 | 25,93 | 24,51-27,34 | 8 | 27,90 | 24,54-31,26 | 0,435 |
| Massa magra total (Kg) | 149 | 44,65 | 43,22-46,08 | 78 | 44,58 | 42,55-46,61 | 8 | 44,75 | 35,69-53,81 | 0,894 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 149 | 0,03 | 0,03-0,03 | 78 | 0,03 | 0,03-0,03 | 8 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,795 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 149 | 0,09 | 0,09-0,1 | 78 | 0,10 | 0,09-0,11 | 8 | 0,08 | 0,07-0,1 | 0,758 |
| Glicose (mmol/L) | 115 | 5,45 | 5,1-5,81 | 53 | 5,36 | 4,92-5,81 | 6 | 5,40 | 4,29-6,51 | 0,735 |
| Insulina (μU/mL) | 108 | 8,87 | 7,67-10,08 | 49 | 8,24 | 6,27-10,2 | 6 | 9,62 | 5,08-14,15 | 0,534 |
| HOMA _{IR} | 107 | 2,17 | 1,8-2,55 | 49 | 1,78 | 1,51-2,04 | 6 | 2,34 | 1,13-3,55 | 0,479 |
| QUICKI | 108 | 0,36 | 0,35-0,36 | 54 | 0,37 | 0,35-0,38 | 6 | 0,34 | 0,31-0,37 | 0,542 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 131 | 113,99 | 104,93-123,06 | 65 | 109,86 | 94,67-125,05 | 7 | 114,00 | 81,11-146,89 | 0,592 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 132 | 205,99 | 198,31-213,68 | 65 | 197,15 | 187,93-206,37 | 8 | 219,00 | 179,4-258,6 | 0,373 |
| HDL (mg/dL) | 131 | 57,94 | 55,52-60,35 | 64 | 59,09 | 55,58-62,61 | 8 | 63,63 | 51,83-75,42 | 0,506 |
| LDL (mg/dL) | 126 | 124,02 | 117,18-130,85 | 61 | 117,00 | 108,29-125,71 | 8 | 131,63 | 92,53-170,72 | 0,601 |
| Leptina (ng/mL) | 89 | 57,55 | 43,08-72,01 | 41 | 57,59 | 40,48-74,69 | 6 | 79,54 | 48,7-110,37 | 0,032 |
| Adiponectina (ng/mL) | 94 | 13309,75 | 11406,73-15212,78 | 37 | 15312,64 | 11893,97-18731,32 | 7 | 13199,86 | 320,48-26079,23 | 0,305 |
| Potássio (mmol/L) | 104 | 4,63 | 4,56-4,69 | 50 | 4,57 | 4,48-4,65 | 4 | 4,83 | 4,27-5,39 | 0,345 |
| Sódio (mmol/L) | 104 | 139,26 | 138,89-139,64 | 50 | 138,94 | 138,35-139,53 | 4 | 139,18 | 137,08-141,27 | 0,648 |
| Uréia (mg/dL) | 104 | 38,54 | 36,63-40,45 | 50 | 39,22 | 36,38-42,06 | 4 | 48,70 | 16,74-80,66 | 0,53 |
| Creatinina (mg/dL) | 104 | 1,06 | 1,02-1,1 | 50 | 1,05 | 1-1,09 | 4 | 1,13 | 0,47-1,8 | 0,955 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.46

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|--|--------|-------|--------------|----|-------|-------------|----|-------|--------------|-------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 56 | 13,60 | 10,97-16,23 | 24 | 10,36 | 8,73-11,99 | 2 | 10,65 | 4,93-16,37 | 0,589 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 103 | 0,34 | 0,24-0,44 | 49 | 0,24 | 0,18-0,3 | 4 | 0,19 | 0,12-0,5 | 0,662 |
| Ferritina (µg/dL) | 104 | 97,71 | 91,34-104,07 | 50 | 96,80 | 88,2-105,41 | 4 | 79,68 | 56,01-103,34 | 0,249 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 92 | 4,95 | 4,68-5,22 | 47 | 6,70 | 3,66-9,73 | 6 | 5,82 | 4,19-7,44 | 0,261 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 91 | 27,38 | 23,62-31,15 | 51 | 26,49 | 22,02-30,96 | 5 | 28,00 | 21,14-34,86 | 0,477 |
| AST (SGOT) (U/L) | 90 | 23,17 | 21,08-25,26 | 52 | 23,10 | 20,11-26,08 | 5 | 21,40 | 13,62-29,18 | 0,934 |
| Gama GT (U/L) | 90 | 29,91 | 23,32-36,5 | 48 | 28,02 | 21,83-34,21 | 5 | 30,40 | 12,16-48,64 | 0,617 |
| Cálcio (mg/dL) | 56 | 9,50 | 9,37-9,62 | 27 | 11,77 | 7,16-16,38 | 4 | 9,55 | 8,91-10,19 | 0,971 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 54 | 1,09 | 1,07-1,12 | 25 | 1,1 | 1,06-1,13 | 3 | 1,05 | 0,92-1,17 | 0,451 |
| Fósforo (mg/dL) | 56 | 3,44 | 3,29-3,58 | 25 | 3,25 | 3,06-3,45 | 4 | 3,83 | 2,43-5,21 | 0,214 |
| PTH (pg/mL) | 122 | 50,79 | 46,66-54,94 | 61 | 52,63 | 44,65-60,60 | 6 | 57,01 | 16,81-97,22 | 0,913 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 114 | 11,35 | 10,58-12,12 | 51 | 11,37 | 9,63-13,11 | 6 | 9 | 2,23-15,76 | 0,502 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 99 | 6,55 | 4,59-8,51 | 57 | 7,12 | 5,55-8,70 | 6 | 5,93 | 1,77-10,09 | 0,294 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis, P<0,05.

Tabela 4.47. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|---|--------|----------|------------------|----|----------|------------------|----|---------|-------------------|-------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 57 | 58,025 | 56,16-59,89 | 22 | 60,82 | 57,51-64,12 | 3 | 56,06 | 49,48-62,63 | 0,315 |
| IMC (kg/m ²) | 57 | 31,255 | 29,92-32,59 | 22 | 30,60 | 28,81-32,39 | 3 | 30,75 | 18,7-42,81 | 0,9 |
| Massa gorda total (Kg) | 57 | 28,588 | 26,29-30,88 | 22 | 27,60 | 24,9-30,3 | 3 | 28,84 | 22,55-35,12 | 0,932 |
| Massa magra total (Kg) | 57 | 48,450 | 46,01-50,89 | 22 | 47,93 | 43,48-52,37 | 3 | 43,70 | 22,69-64,7 | 0,508 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 57 | 0,035 | 0,03-0,04 | 22 | 0,04 | 0,03-0,04 | 3 | 0,03 | 0,03-0,04 | 0,501 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 57 | 0,107 | 0,09-0,12 | 22 | 0,11 | 0,09-0,13 | 3 | 0,09 | 0,06-0,12 | 0,723 |
| Glicose (mmol/L) | 46 | 5,729 | 5,13-6,33 | 15 | 5,52 | 4,44-6,6 | 3 | 6,16 | 3,76-8,56 | 0,426 |
| Insulina (μU/mL) | 42 | 10,936 | 8,63-13,24 | 13 | 10,02 | 2,79-17,26 | 3 | 12,27 | 0,58-23,96 | 0,194 |
| HOMA _{IR} | 42 | 2,783 | 2,03-3,53 | 13 | 1,80 | 1,21-2,38 | 3 | 3,24 | 1,1-5,37 | 0,087 |
| QUICKI | 42 | 0,342 | 0,33-0,35 | 13 | 0,36 | 0,34-0,38 | 3 | 0,32 | 0,3-0,34 | 0,06 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 52 | 116,577 | 99,12-134,03 | 19 | 104,11 | 85,9-122,31 | 3 | 115,00 | 75,02-154,98 | 0,786 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 53 | 204,660 | 193,06-216,26 | 19 | 207,58 | 186,95-228,21 | 3 | 221,33 | 124,28-318,38 | 0,67 |
| HDL (mg/dL) | 52 | 55,731 | 51,25-60,21 | 19 | 57,63 | 50,25-65,01 | 3 | 60,33 | 12,59-108,07 | 0,714 |
| LDL (mg/dL) | 48 | 122,083 | 112,1-132,06 | 18 | 127,89 | 109,15-146,62 | 3 | 138,00 | 26,6-249,4 | 0,783 |
| Leptina (ng/mL) | 36 | 55,731 | 29,98-81,48 | 14 | 73,68 | 24,56-122,81 | 2 | 78,15 | -149,94-306,23 | 0,124 |
| Adiponectina (ng/mL) | 39 | 10469,57 | 8292,52-12646,64 | 13 | 12578,91 | 8816,51-16341,31 | 3 | 7500,57 | -1268,24-16269,37 | 0,273 |
| Potássio (mmol/L) | 42 | 4,67 | 4,58-4,77 | 14 | 4,49 | 4,37-4,62 | 1 | n.a. | n.a. | 0,064 |
| Sódio (mmol/L) | 42 | 139,17 | 138,51-139,83 | 14 | 138,36 | 136,83-139,89 | 1 | n.a. | n.a. | 0,404 |
| Uréia (mg/dL) | 42 | 38,86 | 35,50-42,23 | 14 | 37,67 | 33,39-41,94 | 1 | n.a. | n.a. | 0,508 |
| Creatinina (mg/dL) | 42 | 1,09 | 1,01-1,17 | 14 | 1,04 | 0,94-1,15 | 0 | n.a. | n.a. | 0,651 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.47

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|--|--------|-------|--------------|----|--------|--------------|----|-------|--------------|--------------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 24 | 16,1 | 10,52-21,68 | 6 | 12,65 | 8,08-17,21 | 0 | n.a. | n.a. | 0,938 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 42 | 0,39 | 0,18-0,62 | 13 | 0,24 | 0,15-0,33 | 1 | n.a. | n.a. | 0,513 |
| Ferritina (µg/dL) | 42 | 98,21 | 87,77-108,64 | 14 | 108,78 | 83,41-134,15 | 1 | n.a. | n.a. | 0,344 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 35 | 5,3 | 4,84-5,76 | 12 | 9,83 | 1,24-20,91 | 3 | 5,8 | 4,90-6,69 | 0,699 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 41 | 30,49 | 25,74-35,23 | 14 | 28,79 | 16,51-41,06 | 2 | 27,5 | 8,44-46,56 | 0,603 |
| AST (SGOT) (U/L) | 40 | 24,85 | 21,10-28,60 | 15 | 22,07 | 14,99-29,14 | 2 | 17 | 3,82-67,82 | 0,101 |
| Gama GT (U/L) | 40 | 30,48 | 22,96-37,99 | 14 | 35,36 | 17,88-52,84 | 2 | 36,5 | 17,15-246,15 | 0,685 |
| Cálcio (mg/dL) | 17 | 9,71 | 9,47-9,96 | 5 | 9,18 | 8,48-9,88 | 0 | n.a. | n.a. | 0,038 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 15 | 1,13 | 1,08-1,13 | 4 | 1,07 | 1,04-1,09 | 0 | n.a. | n.a. | 0,159 |
| Fósforo (mg/dL) | 17 | 3,53 | 3,28-3,78 | 4 | 3,3 | 2,73-3,86 | 0 | n.a. | n.a. | 0,262 |
| PTH (pg/mL) | 47 | 50,24 | 42,92-57,56 | 18 | 42,72 | 33,91-51,53 | 2 | 71,3 | 64,65-207,25 | 0,18 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 44 | 11,15 | 9,82-12,48 | 13 | 10,84 | 8,97-12,72 | 3 | 12,68 | 2,51-27,84 | 0,845 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 13 | 5,19 | 3,74-6,64 | 13 | 8,46 | 3,55-13,37 | 3 | 5,53 | 1,15-9,91 | 0,319 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.48. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Reduzida.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|---|--------|----------|------------------|----|----------|------------------|----|-------|---------------|-------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 44 | 62,58 | 59,63-65,54 | 31 | 61,65 | 58,52-64,77 | 2 | 77,58 | 56,41-98,76 | 0,098 |
| IMC (kg/m ²) | 44 | 28,27 | 27,24-29,3 | 31 | 28,87 | 27,29-30,45 | 2 | 30,16 | 25,43-34,89 | 0,707 |
| FMI (kg/m ²) | 44 | 10,14 | 9,38-10,89 | 31 | 10,56 | 9,48-11,64 | 2 | 11,98 | 2,89-21,06 | 0,423 |
| Massa gorda total (Kg) | 44 | 24,71 | 22,95-26,46 | 31 | 26,28 | 23,94-28,62 | 2 | 28,26 | 19,21-75,73 | 0,46 |
| Massa magra total (Kg) | 44 | 43,12 | 40,59-45,65 | 31 | 45,01 | 42-48,02 | 2 | 40,83 | 12,84-68,81 | 0,426 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 44 | 0,03 | 0,03-0,04 | 31 | 0,03 | 0,03-0,04 | 2 | 0,03 | 0,03-0,03 | 0,489 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 44 | 0,10 | 0,09-0,11 | 31 | 0,10 | 0,08-0,11 | 2 | 0,07 | 0,04-0,11 | 0,314 |
| Glicose (mmol/L) | 35 | 5,43 | 4,88-5,98 | 26 | 5,25 | 4,73-5,77 | 1 | n.a. | n.a. | 0,91 |
| Insulina (μU/mL) | 34 | 8,07 | 6,00-10,13 | 24 | 8,02 | 6,32-9,72 | 1 | n.a. | n.a. | 0,853 |
| HOMA _{IR} | 33 | 2,01 | 1,38-2,63 | 24 | 1,87 | 1,43-2,31 | 1 | n.a. | n.a. | 0,831 |
| QUICKI | 33 | 0,36 | 0,35-0,37 | 24 | 0,36 | 0,34-0,38 | 1 | n.a. | n.a. | 0,773 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 41 | 108,83 | 95,63-122,03 | 28 | 119,32 | 90,39-148,25 | 1 | n.a. | n.a. | 0,941 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 41 | 204,93 | 190,73 | 28 | 192,75 | 179,32-206,18 | 2 | 22,5 | 114,21-559,21 | 0,359 |
| HDL (mg/dL) | 41 | 61,32 | 59,95-65,68 | 28 | 58,54 | 53,70-63,37 | 2 | 73,5 | 16,32-130,68 | 0,163 |
| LDL (mg/dL) | 41 | 121,54 | 109,51-133,56 | 26 | 111,46 | 97,92-125,01 | 2 | 125 | 91,01-341,01 | 0,612 |
| Leptina (ng/mL) | 20 | 58,16 | 24,41-91,90 | 14 | 50,98 | 34,97-66,99 | 1 | n.a. | n.a. | 0,816 |
| Adiponectina (ng/mL) | 14 | 11918,78 | 8463,12-15374,45 | 8 | 12345,37 | 7520,85-17169,89 | 1 | n.a. | n.a. | 0,833 |
| Potássio (mmol/L) | 32 | 4,59 | 4,47-4,72 | 21 | 4,58 | 4,45-4,71 | 2 | 4,54 | 3,97-5,11 | 0,896 |
| Sódio (mmol/L) | 32 | 139,15 | 138,55-139,74 | 21 | 139,16 | 138,34-139,98 | 2 | 138,9 | 136,35-141,44 | 0,987 |
| Uréia (mg/dL) | 32 | 37,9 | 34,89-40,91 | 21 | 37,14 | 33,02-41,26 | 2 | 35,6 | 5,88-127,08 | 0,769 |
| Creatinina (mg/dL) | 32 | 1,06 | 0,99-1,13 | 21 | 1,02 | 0,96-1,09 | 2 | 0,85 | 0,04-1,67 | 0,213 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.48

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|--|--------|--------|--------------|----|-------|--------------|----|-------|--------------|--------------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 22 | 11,02 | 8,38-13,64 | 14 | 9,09 | 7,18-11,00 | 2 | 10,65 | 4,93-16,36 | 0,71 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 32 | 0,24 | 0,16-0,31 | 21 | 0,31 | 0,19-0,43 | 2 | 0,12 | 0,04-0,69 | 0,276 |
| Ferritina (µg/dL) | 32 | 100,53 | 88,13-112,93 | 21 | 89,51 | 76,91-102,10 | 2 | 82,5 | 46,92-118,07 | 0,176 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 27 | 4,77 | 4,23-5,31 | 21 | 6,42 | 2,66-10,18 | 1 | n.a. | n.a. | 0,686 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 25 | 26,68 | 15,53-37,83 | 24 | 26,71 | 20,23-33,19 | 1 | n.a. | n.a. | 0,623 |
| AST (SGOT) (U/L) | 25 | 22,2 | 17,75-26,65 | 24 | 24,42 | 19,70-29,14 | 1 | n.a. | n.a. | 0,493 |
| Gama GT (U/L) | 25 | 30,52 | 11,09-49,95 | 21 | 28,05 | 19,88-36,22 | 1 | n.a. | n.a. | 0,46 |
| Cálcio (mg/dL) | 14 | 9,34 | 9,18-9,50 | 13 | 9,6 | 9,23-9,96 | 2 | 9,65 | 3,93-15,36 | 0,433 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 14 | 1,05 | 1,04-1,07 | 12 | 1,1 | 1,05-1,15 | 2 | 1,03 | 0,70-1,34 | 0,115 |
| Fósforo (mg/dL) | 14 | 3,67 | 3,39-3,95 | 13 | 3,21 | 2,93-3,49 | 2 | 4,25 | 4,0-12,5 | 0,039 |
| PTH (pg/mL) | 35 | 46,03 | 39,17-52,87 | 25 | 48,8 | 39,77-57,83 | 2 | 21,2 | 18,9-232,12 | 0,305 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 35 | 11,65 | 10,11-13,21 | 24 | 11,04 | 9,01-13,06 | 1 | n.a. | n.a. | 0,199 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 30 | 4,94 | 3,57-6,31 | 24 | 5,45 | 3,86-7,04 | 2 | 8,35 | 5,37-69,97 | 0,512 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, P<0,05

Tabela 4.49. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|---|--------|----------|-------------------|----|----------|-------------------|----|----------|------------------|-------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Idade (anos) | 48 | 66,06 | 63,43-68,68 | 25 | 66,60 | 63,01-70,19 | 3 | 62,28 | 51,82-72,74 | 0,667 |
| IMC (kg/m ²) | 48 | 28,58 | 27,43-29,74 | 25 | 27,73 | 26,17-29,29 | 3 | 31,46 | 17,24-45,69 | 0,335 |
| Massa gorda total (Kg) | 48 | 25,86 | 24,11-27,61 | 25 | 24,01 | 21,54-26,47 | 3 | 26,73 | 12,51-40,94 | 0,238 |
| Massa magra total (Kg) | 48 | 41,53 | 39,44-43,63 | 25 | 41,09 | 37,79-44,4 | 3 | 48,41 | 5,57-91,25 | 0,643 |
| Risco Fratura (DMO _{LOMBAR} /IMC) | 48 | 0,03 | 0,03-0,03 | 25 | 0,03 | 0,03-0,03 | 3 | 0,03 | 0,01-0,04 | 0,496 |
| Risco Fratura Ajustado (DMO _{LOMBAR} /FMI) | 48 | 0,07 | 0,07-0,08 | 25 | 0,08 | 0,07-0,09 | 3 | 0,08 | 0,01-0,16 | 0,495 |
| Glicose (mmol/L) | 34 | 5,10 | 4,4-5,8 | 12 | 5,42 | 4,18-6,65 | 2 | 4,44 | 3,03-5,85 | 0,618 |
| Insulina (µU/mL) | 32 | 7,02 | 5,5-8,53 | 12 | 6,73 | 5,02-8,45 | 2 | 6,85 | 1,66-30,36 | 0,895 |
| HOMA _{IR} | 32 | 1,54 | 1,13-1,94 | 12 | 1,56 | 1,17-1,94 | 2 | 1,36 | 0,71-6,43 | 0,437 |
| QUICKI | 33 | 0,37 | 0,36-0,39 | 17 | 0,38 | 0,34-0,41 | 2 | 0,37 | 0,12-0,62 | 0,71 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 38 | 116,03 | 100,22-131,83 | 18 | 101,22 | 71,69-130,75 | 3 | 118,67 | 25,25-262,58 | 0,325 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 38 | 209,00 | 193,03-224,97 | 18 | 193,00 | 175,8-210,2 | 3 | 214,33 | 28,9-399,77 | 0,68 |
| HDL (mg/dL) | 38 | 57,32 | 54,01-60,62 | 17 | 61,65 | 53,62-69,68 | 3 | 60,33 | 27,25-93,41 | 0,594 |
| LDL (mg/dL) | 37 | 129,27 | 114,26-144,28 | 17 | 113,94 | 98,66-129,22 | 3 | 129,67 | 50,23-309,56 | 0,686 |
| Leptina (ng/mL) | 33 | 59,16 | 38,07-80,25 | 13 | 47,36 | 31,98-62,73 | 3 | 91,70 | 11,42-171,98 | 0,215 |
| Adiponectina (ng/mL) | 41 | 16486,35 | 12924,61-20048,08 | 16 | 19017,44 | 11869,23-26165,64 | 3 | 18218,33 | 1248,97-72685,63 | 0,638 |
| Potássio (mmol/L) | 30 | 4,59 | 4,43-4,74 | 15 | 4,60 | 4,38-4,82 | 1 | n.a. | n.a. | 0,237 |
| Sódio (mmol/L) | 30 | 139,5 | 138,78-140,22 | 15 | 139,17 | 138,13-140,20 | 1 | n.a. | n.a. | 0,524 |
| Uréia (mg/dL) | 30 | 38,76 | 35,00-42,51 | 15 | 43,56 | 36,74-50,39 | 1 | n.a. | n.a. | 0,184 |
| Creatinina (mg/dL) | 30 | 1 | 0,93-1,06 | 15 | 1,08 | 0,99-1,17 | 1 | n.a. | n.a. | 0,061 |

Continua na próxima página

Continuação Tabela 4.49

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|--|--------|-------|--------------|----|-------|--------------|----|-------|--------------|-------|
| | AA | | | CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 10 | 13,9 | 9,52-17,05 | 4 | 11,37 | 5,04-17,71 | 0 | n.a. | n.a. | 0,723 |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 29 | 0,37 | 0,20-0,52 | 15 | 0,13 | 0,09-0,18 | 1 | n.a. | n.a. | 0,059 |
| Ferritina (µg/dL) | 30 | 93,98 | 82,58-105,38 | 15 | 95,84 | 90,37-101,31 | 1 | n.a. | n.a. | 0,836 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 30 | 4,7 | 4,24-5,15 | 14 | 4,42 | 3,78-5,05 | 2 | 6,7 | 1,7-30,84 | 0,224 |
| ALT (SGPT) (U/L) | 25 | 23 | 19,28-26,72 | 13 | 23,62 | 17,63-29,61 | 2 | 32,5 | 0,73-64,27 | 0,236 |
| AST (SGOT) (U/L) | 25 | 21,44 | 19,57-23,31 | 13 | 21,85 | 17,50-26,20 | 2 | 27,5 | 21,15-33,85 | 0,363 |
| Gama GT (U/L) | 25 | 28,4 | 18,70-38,10 | 13 | 20,08 | 13,51-26,64 | 2 | 32 | 19,29-44,71 | 0,228 |
| Cálcio (mg/dL) | 25 | 9,43 | 9,21-9,65 | 9 | 16,33 | 0,85-31,80 | 2 | 9,45 | 7,54-11,35 | 0,613 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 25 | 1,09 | 1,05-1,13 | 9 | 1,13 | 1,04-1,19 | 1 | n.a. | n.a. | 0,967 |
| Fósforo (mg/dL) | 25 | 3,24 | 3,01-3,47 | 8 | 3,3 | 2,80-3,79 | 2 | 3,4 | 0,42-11,02 | 0,891 |
| PTH (pg/mL) | 44 | 55,62 | 48,28-62,96 | 18 | 67,85 | 45,28-90,42 | 2 | 78,55 | 38,45-541,69 | 0,627 |
| Fração óssea da Fosfatase Alcalina (U/L) | 35 | 11,28 | 10,07-12,49 | 14 | 12,42 | 6,76-18,09 | 2 | 7,5 | 3,6-51,97 | 0,371 |
| Osteocalcina (ng/mL) | 33 | 9,49 | 3,88-15,11 | 20 | 19,9 | 5,34-11,17 | 1 | n.a. | n.a. | 0,227 |

IMC, índice de massa corporal; FMI, *Fat Mass Index*, DMO, densidade mineral óssea; HOMA_{IR}, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; PCR, proteína C reativa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; PTH, paratormona. Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, P<0,05

Tabela 4.50. Relação entre o genótipo homozigótico mutado (CC) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico selvagem (AA) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para a população geral

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | P |
|-----------------|--------|-------|-------------|----|-------|--------------|-------|
| | AA+CA | | | CC | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Leptina (ng/mL) | 130 | 57,56 | 46,41-68,71 | 6 | 79,54 | 48,70-110,37 | 0,024 |

Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.51. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo DMO Normal

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | P |
|------------------|--------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | AA | | | CC+CA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| AST (SGOT) (U/L) | 40 | 24,85 | 21,10-28,60 | 17 | 21,47 | 15,22-27,72 | 0,041 |
| Cálcio (mg/dL) | 17 | 9,71 | 9,47-9,96 | 5 | 9,18 | 8,48-9,87 | 0,039 |

AST, aspartato aminotransferase; Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.52. Relação entre o genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo Osteoporose

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | P |
|---------------------------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----------|-------|
| | AA | | | CC+CA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| PCR ultrasensível (mg/dL) | 29 | 0,36 | 0,20-0,52 | 16 | 0,13 | 0,08-0,18 | 0,039 |

PCR, proteína C reativa; Mann-Whitney, P<0,05.

Tabela 4.53. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | | | | P |
|---------------------|--------|-------|------------|----|-------|------------|----|-------|-------------|-------|
| | CC | | | CA | | | AA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 2 | 10,65 | 4,93-16,36 | 11 | 8,62 | 7,14-10,09 | 14 | 13,57 | 10,33-16,82 | 0,012 |

ECA, enzima conversora da angiotensina; Kruskal Wallis, P<0,05.

Tabela 4.54. Relação entre genótipo homozigótico selvagem (AA) versus o heterozigótico (CA) e o homozigótico mutado (CC) e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo não tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | P |
|---------------------|--------|-------|-------------|-------|-------|------------|-------|
| | AA | | | CC+CA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Atividade ECA (U/L) | 24 | 16,1 | 10,52-21,68 | 6 | 12,65 | 8,08-17,21 | 0,043 |

ECA, enzima conversora da angiotensina; Mann-Whitey, P<0,05.

Tabela 4.55. Relação entre o polimorfismo do SCNN1G e os parâmetros antropométricos e metabólicos para o grupo tratado com antirreabsortivos.

| Parâmetros | SCNN1G | | | | | | P |
|-------------------|--------|--------|--------------|-------|-------|-------------|-------|
| | AA | | | CC+CA | | | |
| | N | Média | [IC 95%] | N | Média | [IC 95%] | |
| Ferritina (µg/dL) | 39 | 105,31 | 94,76-115,86 | 19 | 90,98 | 83,36-98,60 | 0,048 |

Mann-Whitney, P<0,05.

5. DISCUSSÃO

5.1 Parâmetros antropométricos e sociodemográficos

Apesar de a população estudada ter sido predominantemente feminina (83,8%), a massa óssea não se mostrou dependente da variável sexo, uma vez que a distribuição de homens e mulheres entre os grupos DMO foi equivalente (Tabela 4.4).

Relativamente à idade, a massa óssea apresentou progressiva redução com o avanço etário (Tabela 4.5).

Somados, estes resultados corroboram o que a literatura caracteriza como osteoporose primária, uma doença progressiva, com maior incidência em mulheres na pós-menopausa e relacionada com o envelhecimento (Liu et al, 2019; Wang et al, 2022).

Antes de considerar os parâmetros antropométricos, vale a pena destacar que na população estudada houve predomínio de excesso ponderal/obesidade (82,28% – Tabela 4.2), com distribuição equivalente nos três grupos DMO (Tabela 4.8). Ou seja, os resultados deste estudo não são referentes a uma população eutrófica.

Ao considerar os parâmetros IMC, massa gorda total e massa magra total, observou-se que os indivíduos com redução da massa óssea (DMO-R e OST) apresentaram menor IMC. Entretanto, enquanto a redução do IMC no grupo DMO-R foi acompanhada de uma redução da massa magra, no grupo OST, a redução do IMC foi acompanhada de uma redução das massas magra e gorda, comparativamente ao grupo controle (Tabela 4.5).

Caberia aqui a defesa de que a sustentação de uma maior carga mecânica seria protetora do esqueleto, pela própria resposta óssea de adaptação à carga, diminuindo a apoptose e aumentando a proliferação e diferenciação de osteoblastos e osteócitos através da via Wnt/Beta-catenina (Cao, 2011).

Porém, a associação entre tecido ósseo e tecido adiposo envolve uma maior complexidade, para além do efeito mecânico adaptativo. Ambos os tecidos são metabolicamente ativos e interagem entre si. Algumas das interações propostas para explicar o possível efeito benéfico da obesidade na massa óssea envolvem uma maior produção de estrogénios pelos adipócitos (ricos em aromatase), com consequente redução da remodelação óssea (Rinonapoli et al, 2021). Curiosamente, as pessoas obesas apresentam

um declínio dos marcadores ósseos bioquímicos, sendo este declínio mais pronunciado nos marcadores de reabsorção do que nos de formação óssea (Garnero et al, 2000), o que confirma que o ganho de peso pode produzir um balanço ósseo positivo.

Há que se considerar também a hiperinsulinemia e o aumento da resistência à insulina nos obesos. A insulina pode exercer efeito ósseo trófico direto, para além de reduzir a produção hepática da proteína que se liga às hormonas sexuais (SHBG), ocasionando maior concentração sanguínea de estrogénios e androgénios livres (Zhao et al, 2007).

Entretanto, o excesso ponderal não tem apenas efeitos positivos sobre o osso. Pelo contrário, alguns mecanismos relacionam a obesidade com possíveis efeitos negativos no metabolismo ósseo. O primeiro deles é a existência de uma predileção das células estaminais progenitoras da medula óssea pela diferenciação em adipócitos em detrimento dos osteoblastos observado na obesidade (Cao, 2011; Gkastaris et al, 2020). Vale lembrar que o mesmo ocorre no envelhecimento (Sheu e Cauley, 2011; Veldhuis-Vlug e Rosen, 2017; Gkastaris et al, 2020; Gastel e Carmeliet, 2021), de maneira que a população deste estudo apresenta ambos os fatores que contribuem para a substituição de osteoblastos por adipócitos na medula óssea.

O segundo efeito negativo é o fato de a inflamação sistêmica de baixo grau, presente na obesidade, aumentar a reabsorção óssea, principalmente pelo incremento da atividade osteoclástica via RANKL (Cao, 2011, Proietto, 2020). O terceiro é o fato de que o gene associado a obesidade (FTO), quando mutado, além de favorecer o ganho ponderal conduz a um maior risco de desenvolver osteoporose pelo aumento da suscetibilidade dos osteoblastos à morte celular. O quarto mecanismo diz respeito à promoção de um estado hipermetabólico pela obesidade, o que conduz os osteoblastos à senescência. Os osteoblastos produzem ATP preferencialmente pela glicólise, enquanto os adipócitos preferem a fosforilação oxidativa. Altos níveis de fosforilação oxidativa podem aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que favorecem a senescência celular. Culturas de células da medula óssea de indivíduos obesos apresentaram elevado número de células senescentes e aumentada produção de ROS, o que compromete a formação óssea (Proietto, 2020). Por último, há que considerar a participação de adipocinas no metabolismo ósseo (discutido na seção 5.3).

Curiosamente, na população estudada, predominou o efeito benéfico do excesso ponderal sobre o metabolismo ósseo. O grupo com maior IMC, maior massa magra e maior massa gorda foi o grupo controle, sem alteração da massa óssea (DMO-N). O inverso foi observado nos indivíduos com Osteoporose.

Concluindo a análise dos parâmetros antropométricos e sociodemográficos, observou-se que os mesmos não foram alterados pela terapêutica antirreabsortiva (Tabela 4.10).

5.2 Risco de fratura

Uma preocupante consequência da osteoporose, pela sua condição de fragilidade óssea, é o aumento do risco de fraturas. Como relatado na introdução, as fraturas osteoporóticas comprometem a qualidade de vida, aumentando a morbidade e a mortalidade do doente (Barsony et al., 2019; Liu et al, 2019; Fatahi et al, 2018).

A osteoporose não é apenas resultante de um déficit ósseo quantitativo, como também de um déficit qualitativo. A quantidade é medida pela DMO, comumente através da DXA. Todavia, a qualidade óssea é mais difícil de ser avaliada. O método mais comum é a associação do cálculo da densidade mineral óssea a questionários. O questionário mais utilizado (preconizado pela OMS em 2008) é o FRAX (*fracture risk assessment tool*), que inclui possíveis fatores de risco para fraturas por fragilidade. Com a tomografia computadorizada quantitativa de alta resolução pode-se avaliar a DMO volumétrica, com maior precisão na avaliação da estrutura óssea e, conseqüentemente, da qualidade óssea. Outro método de acesso à qualidade óssea é a análise indireta pelo algoritmo TBS (*trabecular bone score*), mediante análise de pixels da imagem obtida pela DXA da região lombar (Rinonapoli et al, 2021). O TBS está inversamente relacionado com o IMC, sugerindo que o aumento do peso corporal tem um impacto negativo na qualidade óssea. Assim, o aumento da DMO na obesidade não é protetor contra o risco de fratura. Portanto, este fenômeno tem sido chamado de “paradoxo da obesidade” (Rinonapoli et al, 2021).

Na reunião de 2018 da Associação Americana de Endocrinologia Clínica, foi apresentado um método simples e confiável para acesso do risco de fratura em pacientes obesos. O método proposto foi o utilizado no presente estudo, dado pelo cálculo da razão da DMO_{Lombar} / IMC (Tucker, 2018). Na população obesa, tanto o TBS como a razão

DMO_{Lombar} / IMC são sempre inferiores à DMO avaliada pelo DXA (Rinonapoli et al, 2021).

Ainda, neste estudo foi proposta uma alteração do cálculo, substituindo o IMC pelo FMI, com o intuito de observar se a massa gorda é uma boa preditora do risco de fratura.

Os resultados do nosso estudo demonstram que, independentemente de se usar como parâmetro para avaliação do risco de fratura o IMC (Risco de Fratura) ou o FMI (Risco de Fratura Ajustado), os indivíduos com osteoporose exibem maior risco de fratura comparativamente à população controle (DMO-N) e à população com massa óssea reduzida (DMO-R) (Tabela 4.6 e Figura 4.2 A e B).

Quando se observa a influência da medicação antirreabsortiva sobre este parâmetro conclui-se que o risco de fratura não é alterado pela medicação, apresentando os grupos com e sem tratamento maior risco comparativamente ao grupo controle, para além de não haver diferença entre os com e sem tratamento (Tabela 4.12, Figura 4.20). Este é um resultado que poderia colocar em questão a eficácia dos antirreabsortivos na redução do risco de fratura. Contudo, não sendo um estudo longitudinal, não é possível avaliar o impacto da medicação no risco de fratura numa escala temporal.

Atualmente, os fármacos antirreabsortivos mais utilizados são os bisfosfonatos e o denosumab (inibidor do RANKL). A totalidade dos pacientes (100%) medicados no presente estudo utilizou bisfosfonatos, com predomínio do alendronato (92%). Na data em que foram tratados, o denosumab não era utilizado em Portugal. A literatura relata que os bisfosfonatos, para além de aumentarem a densidade mineral óssea, reduzem o risco de fratura vertebral (de 40-70%), não vertebral (de 25-40%) e da anca (de 40-53%) em mulheres na pós menopausa com osteoporose. Porém, de acordo com o relatado por Loretzon (2019), quando o doente apresenta osteoporose severa e elevado risco de fratura, a terapia com bisfosfonatos não é suficiente para restaurar a densidade mineral óssea, nem para reduzir o risco de fratura. Nestes casos, é mais eficaz iniciar o tratamento com uma terapia anabólica (ex. teriparatide), antes de seguir com a terapia antirreabsortiva.

Em resumo, na população estudada a fragilidade óssea é observada na osteoporose e não depende do tratamento antirreabsortivo.

Ainda, a razão proposta para avaliar o risco de fratura considerando o FMI correlaciona-se diretamente com o cálculo que utiliza o IMC, sugerindo que a gordura corporal, independentemente da massa magra, é boa preditora do risco de fratura em indivíduos com excesso ponderal/obesidade (Figura 4.2 C).

5.3 Parâmetros bioquímicos

Ao se analisar os níveis séricos basais de glicose e insulina observou-se uma redução dos mesmos no grupo osteoporose, comparativamente ao grupo controle (DMO-N). Conseqüentemente, a resistência periférica à insulina ($HOMA_{IR}$) foi menor, e a sensibilidade (QUICKI) maior neste grupo (Tabela 4.7, Figura 4.3).

A terapêutica antirreabsortiva evidenciou menor valor de glicose no grupo tratado comparativamente ao grupo não tratado e ao controle (DMO-N), o que sugere uma participação dos bisfosfonatos na redução da glicemia. Relativamente à insulina, não houve diferença entre os grupos tratado e não tratado, mas houve redução no grupo tratado quando comparado ao grupo controle DMO-N. Os índices $HOMA_{IR}$ e QUICKI demonstraram menor resistência / maior sensibilidade à insulina no grupo tratado, comparativamente apenas ao grupo controle DMO-N, sem que houvesse diferenças entre os grupos tratado e não tratado (Tabela 4.11, Figura 4.12). Estes resultados sugerem que a terapêutica antirreabsortiva com bisfosfonatos contribui para a redução da glicemia e que a redução da insulina observada no grupo osteoporose é independente do tratamento. A literatura apresenta vários estudos que relatam melhoria do metabolismo da glicose e redução do risco de diabetes com o uso de bisfosfonatos (Panagiotakou et al, 2020).

A adiponectina esteve aumentada no grupo osteoporose e manteve-se aumentada, independentemente do tratamento antirreabsortivo, tanto no grupo tratado como no não tratado, comparativamente ao grupo controle (DMO-N) (Tabela 4.11, Figura 4.13). Este resultado evidencia a participação da adiponectina na perda de massa óssea.

A adiponectina tem-se mostrado deletéria ao tecido ósseo, apresenta correlação inversa com o IMC e é considerada um marcador de resposta adaptativa disruptiva em pacientes com excesso ponderal (Fassio et al, 2018). Ainda, He et al concluíram num estudo recente que há evidências robustas de que altos níveis de adiponectina

circulante possuem associação causal com a redução da densidade mineral óssea femoral. O mecanismo envolvido nesta associação seria o aumento significativo da expressão do RANKL pela adiponectina, dose e tempo-dependente (2022). Outro mecanismo importante é que a adiponectina age no metabolismo lipídico promovendo a oxidação de ácidos gordos (Ruan e Dong, 2016), e, como relatado anteriormente, a fosforilação oxidativa favorece a senescência dos osteoblastos, comprometendo a formação óssea (Proietto, 2020).

Ainda, a adiponectina melhora a sensibilidade à insulina, e um dos mecanismos propostos é a redução da gliconeogênese hepática, mediante a inibição da expressão da fosfo-enol-piruvato-carboxiquinase e da glicose-6-fosfatase (Ruan e Dong, 2016). Este mecanismo poderia explicar a menor resistência/maior sensibilidade à insulina vista no grupo com adiponectina elevada (osteoporose).

Outra importante adipocina é a leptina, que possui correlação direta com a massa gorda corporal e cujos níveis aumentados se associam com a resistência insulínica e a síndrome metabólica (Barbour et al, 2012). A leptina interage com o metabolismo ósseo através de diferentes mecanismos, aparentemente contraditórios. Indivíduos com níveis de leptina elevados apresentam maior DMO. Porém, ela também age no sistema nervoso central, possivelmente mediada pela baixa produção de serotonina no hipotálamo, que culmina numa redução da formação óssea (Fassio et al, 2018). Na população estudada, não se verificou diferença entre os grupos DMO para a leptina (Tabela 4,7 e Figura 4.4), nem mesmo mostrou ser um parâmetro influenciado pela terapêutica antirreabsortiva (Tabela 4,11).

Para observar se o nível sérico de leptina na população com excesso ponderal/obesidade estava de fato aumentado, como suposto, separou-se os indivíduos eutróficos para realizar a comparação com a população com excesso ponderal/obesidade. Como esperado, houve diferença entre eles ($P < 0,0001$), com maiores níveis de leptina na população com excesso ponderal/obesidade (Figura 4.5). Curiosamente, a mesma comparação foi feita para a adiponectina, que não apresentou diferenças entre eutróficos e excesso ponderal/obesidade. O que a literatura apresenta é que, diferente da leptina, a adiponectina possui menores níveis entre obesos (Barbour et al 2012), fato não observado na população estudada.

Quando se analisou o perfil lipídico, foi observado um aumento do colesterol HDL nos indivíduos com massa óssea reduzida (DMO-R) comparativamente ao grupo controle (DMO-N), sem que houvesse interferência da terapêutica antirreabsortiva (Tabelas 4.7 e 4.11 e Figuras 4.6 e 4.14). Este aumento do HDL não condiz com o observado na dislipidemia típica da obesidade, que é caracterizada por aumento dos níveis de triglicéridos e ácidos gordos, níveis normais ou aumentados de LDL e baixos níveis de HDL (Kim et al, 2021). Huang et al demonstraram que o HDL promove o efluxo de colesterol dos osteoclastos, suprimindo a fusão e a sobrevivência dos mesmos (Huang et al, 2018). Este seria um efeito protetor, possivelmente compensatório da progressão da doença óssea ou natural em alguns indivíduos.

O ácido úrico também se mostrou reduzido no grupo osteoporose, comparativamente ao grupo controle (DMO-N), sendo que, quando se considerou o tratamento com antirreabsortivos, não houve diferenças (Tabelas 4.7 e 4.11, Figuras 4.7 e 4.15). Estes resultados sugerem que indivíduos com osteoporose apresentam menores níveis de ácido úrico, independentemente do tratamento com antirreabsortivos. Um mecanismo plausível para explicar este resultado é o fato de os indivíduos com osteoporose, por possuírem menor nível de glicose circulante, conseqüentemente geram menos frutose a partir da glucose, o que culmina na menor geração de ácido úrico a partir do metabolismo da frutose (Sanchez-Lozada et al, 2019).

Relativamente à função hepática a enzima alanina aminotransferase (ALT) mostrou-se reduzida no grupo osteoporose estando esta redução relacionada com a terapêutica antirreabsortiva (Tabelas 4.7 e 4.11 e Figuras 4.7 e 4.16). Apesar de a divisão entre os grupos DMO não ter mostrado diferença para as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transpeptidase (GGT), quando se avaliou o tratamento antirreabsortivo, ficou evidente a sua possível influência sobre estas outras enzimas, o que sugere uma melhor função hepática nos indivíduos tratados com bisfosfonatos. Semelhante resultado foi relatado em mulheres na pós-menopausa com osteoporose após o tratamento com bisfosfonatos, havendo correlação direta entre a fosfatase alcalina e as enzimas ALT, AST e GGT (Mukaiyama et al, 2015).

Relativamente aos parâmetros de remodelação óssea avaliados, a única diferença observada entre os grupos DMO foi uma redução da PTH no grupo com densidade óssea reduzida (DMO-R), comparativamente ao grupo com osteoporose. Uma

explicação plausível poderia ser o fato de que menores níveis de Atividade da ECA neste grupo refletiriam uma menor ativação do SRAA, com consequente redução da ativação dos recetores mineralocorticóides das paratireóides pela aldosterona. Como resultado, haveria uma menor produção da PTH. Um estudo demonstrou que o uso de perindopril, um inibidor da ECA suprime a reabsorção e aumenta a formação óssea (Zhao et al, 2021). No grupo DMO-R, este poderia ser um possível mecanismo “compensatório” contra uma redução ainda maior da massa óssea.

Por sua vez, a terapêutica antirreabsortiva mostrou-se eficaz na redução da fração óssea da fosfatase alcalina (Tabelas 4.7 e 4.11 e Figura 4.17), como esperado (Cremer et al, 2019).

A atividade da ECA mostrou-se reduzida no grupo com baixa massa óssea (DMO-R), comparativamente ao grupo controle (DMO-N). Quando se avaliou o efeito da terapêutica antirreabsortiva, não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabelas 4.7 e 4.11, Figura 4.18). Este resultado demonstra que o SRAA pode estar em inferregulação neste grupo.

Os níveis mais baixos de PCR foram os do grupo Osteoporose, comparativamente ao grupo controle (DMO-N) (Tabelas 4.7 e Figura 4.10). Este dado está de acordo com o relatado de que a concentração de adiponectina é inversamente proporcional à concentração de numerosas citocinas inflamatórias, inclusive a PCR, a IL-6 e o TNF alfa (Rinonapoli et al 2021), demonstrando a sua atividade antiinflamatória, possivelmente por favorecer a polarização dos macrófagos em tipo 2 (M2), com consequente libertação da citocina antiinflamatória IL-10 (Ruan e Dong, 2016). Por sua vez, a terapêutica antirreabsortiva contribuiu parcialmente para a redução da PCR, uma vez que apesar de os grupos tratado e não tratado serem equivalentes, o grupo tratado tem menor concentração de PCR que o grupo controle (DMO-N) (Tabelas 4.11 e Figura 4.19). A literatura relata que os bisfosfonatos de terceira geração (nitrogenados), como o alendronato, podem tanto induzir a inflamação quanto mitigá-la. Sabe-se que a administração aguda induz a inflamação, enquanto a administração contínua ou intermitente parece ter um efeito na redução de marcadores inflamatórios (Panagiotakou et al, 2020).

Os níveis de sódio, potássio, uréia, creatinina, ferritina, fósforo e cálcio não apresentaram diferenças entre os grupos DMO, nem foram influenciados pelo tratamento com antirreabsortivos.

5.4 Condições clínicas

Partindo do fato de a população em estudo ter predominantemente excesso ponderal e do fato de a obesidade predispor a doenças como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus que, em associação, configuram a síndrome metabólica (Rionapoli et al 2021), estas condições clínicas foram alvo de observação deste estudo.

Na população total a distribuição destas condições em ordem decrescente foi o seguinte: o excesso ponderal/obesidade foi a mais prevalente, seguida da Hipertensão arterial, da síndrome metabólica e da dislipidemia que apresentaram distribuição similar, e por último, a menos prevalente foi a diabetes (Figura 4.1).

Quando se considerou a divisão em grupos DMO (Tabela 4.8, Figura 4.11), os grupos divergiram na distribuição da Hipertensão arterial, da síndrome metabólica e da dislipidemia, mantendo homogeneidade de distribuição para o excesso ponderal/obesidade e a diabetes mellitus.

No grupo controle (DMO-N), o excesso ponderal/obesidade foi seguido da Hipertensão arterial, da síndrome metabólica, da dislipidemia e da diabetes. No grupo com baixa massa óssea (DMO-R), a obesidade foi seguida da Hipertensão arterial, da dislipidemia, da síndrome metabólica e da diabetes. O grupo com osteoporose seguiu o mesmo padrão de distribuição do grupo com baixa massa óssea, porém em menor proporção, ou seja, com menor parcela de indivíduos com estas patologias. Outra diferença interessante foi a de haver no grupo osteoporose menos indivíduos hipertensos, o que não foi observado nos demais grupos.

Seguindo a análise das condições clínicas, mas tendo como critério a terapêutica antirreabsortiva, observou-se divergência entre os grupos na distribuição da Hipertensão arterial, da síndrome metabólica e da dislipidemia, relativamente ao grupo controle (DMO-N), mantendo homogeneidade de distribuição para o excesso ponderal/obesidade e a diabetes (Tabela 4.13 e Figura 4.21).

Nos grupos tratado e não tratado com antirreabsortivos, o excesso ponderal/obesidade foi seguido da Hipertensão arterial, da dislipidemia, da síndrome metabólica e da diabetes, tal como os grupos DMO-R e OST.

É de referir que os grupos DMO-R e OST, independentemente do uso de antirreabsortivos, possuem menor proporção de indivíduos hipertensos e com síndrome metabólica, porém, maior proporção de indivíduos dislipidêmicos.

Seria plausível dizer que, metabolicamente, os grupos com redução da massa óssea são mais “saudáveis”. No grupo osteoporose essa melhoria metabólica poderia ser atribuída à melhor sensibilidade à insulina e à redução da inflamação sistêmica induzidas pela concentração elevada de adiponectina.

Já no grupo com baixa massa óssea essa melhoria metabólica não tem a força estatística que há no grupo osteoporose, possivelmente por ser um grupo em transição, entre controle e osteoporose.

Até aqui pode-se sugerir que a adiponectina protagoniza esta melhoria metabólica.

A dislipidemia, porém, precisa ser considerada em separado. Primeiramente porque, para além de serem considerados os critérios do lipidograma na sua classificação, utilizou-se também o critério uso de estatinas, preconizado inclusive no diagnóstico da síndrome metabólica como referido na metodologia. A terapêutica com estatinas prevaleceu como nomenclatura da condição clínica dislipidemia, uma vez que todos os que apresentaram critérios do lipidograma, utilizavam estatinas.

Quando o lipidograma é analisado entre os grupos, a única diferença entre eles é um maior nível de HDL no grupo com baixa massa óssea (DMO-R), que é independente da terapêutica antirreabsortiva. Mas nem por isso, clinicamente, os indivíduos com baixa massa óssea são menos dislipidêmicos.

A dislipidemia, como já mencionado, é condição presente no excesso ponderal/obesidade. Uma vez que a condição excesso ponderal/obesidade está uniformemente distribuída entre os grupos analisados, torna-se, então, plausível a sugestão de que a dislipidemia tratada com estatinas, participa do metabolismo ósseo, favorecendo a perda da massa óssea.

Kim et al (2021) estudaram como as alterações no metabolismo lipídico podem afetar negativamente o metabolismo ósseo. As interações são complexas, não envolvem apenas o colesterol, e podem incluir o fenótipo dos osteoblastos e osteoclastos em condições patológicas. Os mecanismos intracelulares pelos quais o metabolismo lipídico atua na diferenciação e atividade osteoclástica não estão bem elucidados, e merecem ser considerados. Ainda, os autores apontam vários estudos clínicos que sugerem um efeito benéfico como aumento da massa óssea ou redução do risco de fraturas pelas estatinas, efeito atribuído à redução dos níveis dos lipídeos.

Contudo, os resultados do presente estudo demonstram que a possível normalização dos níveis de lipídeos pelas estatinas, na população estudada, não parece ser suficiente para melhorar a densidade mineral óssea nem o risco de fraturas no grupo com osteoporose. No entanto, no grupo com baixa massa óssea, pode ser que tenha alguma participação, uma vez que o risco de fratura é equivalente ao grupo controle (DMO-N), para além de este grupo apresentar maior nível de HDL, comparativamente ao grupo controle (DMO-N), como discutido na seção acima.

5.5 Genética

Polimorfismos são variações genéticas comuns presentes em uma frequência superior a 1% na população. Estas variações polimórficas podem ser utilizadas como “marcadores” de susceptibilidade para doenças, para além de contribuírem para a medicina personalizada baseada em genômica, justificando assim, a importância de seu estudo (Thompson e Thompson, 2016).

Relativamente aos polimorfismos estudados (AGT, ECA, AGTR1, SCNN1G), a literatura é escassa em associá-los à redução da massa óssea/osteoporose. A premissa de que o SRAA está associado ao metabolismo ósseo pela ativação da via NF-kB justifica o interesse na investigação dos polimorfismos ligados a este sistema. Adicionalmente, vale salientar que a hipótese etiopatogénica da osteoporose considera a ação sinérgica de fatores ambientais e genéticos, em detrimento de apenas um dos fatores (Usategui-Martín et al, 2020).

O presente estudo demonstrou que a distribuição dos polimorfismos genéticos estudados não variou com a DMO, nem com o uso de terapêutica antirreabsortiva (bisfosfonatos, predominantemente o alendronato).

Usategui-Martín et al (2020) relataram que, na população espanhola, indivíduos portadores do alelo T do polimorfismo AGT rs4762 apresentaram maior risco de fratura osteoporótica. A hipótese é a de que o polimorfismo em questão poderia modificar a regulação do SRAA, aumentando assim o risco de fratura.

Cakmak et al (2015) ao investigarem a associação entre o polimorfismo da ECA (I/D) e a osteoporose em mulheres turcas na pós-menopausa demonstraram que o alelo D é um fator de susceptibilidade para a osteoporose.

Relativamente ao polimorfismo do AGTR1 (rs5186), não há estudos que o relacionam ao metabolismo ósseo, mas, por estar associado à ativação do fator kB (Musso et al, 2019), poderia influenciar a massa óssea.

Por último, para o polimorfismo do SCNN1G (rs4073291) não há estudos relativos ao metabolismo ósseo. O genótipo mutado CC está relacionado a uma menor excreção urinária (24 h) de sódio quando comparado aos genótipos heterozigótico e homozigótico selvagem na população coreana (Yang et al, 2018). Como o canal epitelial de sódio é regulado pela aldosterona, alterações neste canal poderiam estar relacionados ao efeito do SRAA no metabolismo ósseo.

É interessante referir que, na população estudada, exceto para o genótipo homozigótico mutado do polimorfismo da ECA (ECA-DD, 40,8%), os demais genótipos homozigóticos mutados tiveram frequência nula (AGTR1-CC, 0%) ou muito baixa (AGT-TT, 0,8%; SCNN1G-CC, 3,4%). Para o ECA-DD o estudo de Cakmak et al (2015) encontraram frequência de 34,75% somados os indivíduos controle e com osteoporose; e para o AGT-TT Usategui-Martín et al (2020) encontraram 1,85%, somados os indivíduos controle e com fratura osteoporótica.

5.5.1 Relação entre os polimorfismos genéticos e os parâmetros antropométricos, bioquímicos e o risco de fratura

A existência de associação entre a DMO e parâmetros antropométricos, bioquímicos e risco de fratura foi demonstrada nas seções anteriores, assim como a existência de associação entre a terapêutica antirreabsortiva e os parâmetros metabólicos.

Outra análise realizada foi a das associações entre os polimorfismos genéticos e parâmetros antropométricos, bioquímicos e risco de fratura, considerando também a terapêutica antirreabsortiva.

5.5.1.1 Polimorfismo do AGT

Para o polimorfismo estudado o alelo mutado é o T, que esteve associado ao aumento de triglicéridos e de ácido úrico na população controle (DMO Normal), ao aumento da massa gorda, do risco de fratura ajustado, da proteína C reativa e do potássio nos indivíduos com baixa massa óssea (DMO Reduzida). Nos indivíduos tratados com bisfosfonatos o alelo T esteve associado a uma maior massa gorda e ao aumento da leptina.

Destes resultados pode-se inferir que, considerando a especificidade de cada grupo estudado, a alteração do angiotensinogénio resultante do polimorfismo rs4762 se relacionou ao metabolismo lipídico (triglicéridos, massa gorda, leptina), à inflamação (PCR_{us}) e até mesmo ao risco de fratura (RFA). Destes resultados, o aumento do RFA corrobora o relatado por Usategui-Martín et al (2020).

Por outro lado, o alelo C esteve relacionado ao aumento do cálcio e da osteocalcina no grupo controle (DMO Normal), o que pode indicar uma maior formação óssea e, portanto, um efeito ósseo protetor neste grupo.

5.5.1.2 Polimorfismo da ECA

Para o polimorfismo estudado o alelo mutado é o D, que aumenta a atividade enzimática da ECA e que está associado à osteoporose (Cakmak et al, 2015).

Na população estudada o alelo D esteve associado a níveis aumentados de Adiponectina (população geral e grupo osteoporose), a uma maior atividade da ECA (população geral e grupo DMO Normal), ao aumento da glicose (população geral e grupo DMO Reduzida), do HDL (grupo osteoporose e com terapêutica antirreabsortiva), da PCR_{us}, do risco de fratura ajustado, do IMC, da massa gorda e da fração óssea da fosfatase alcalina e dos triglicéridos (grupo DMO Normal).

Embora os triglicéridos no grupo controle estivessem aumentados em associação ao alelo D, no grupo osteoporose o resultado foi oposto.

O cálcio se mostrou aumentado no grupo DMO Normal, associado ao alelo I.

Interessante observar que, no grupo com terapêutica antirreabsortiva, o alelo D esteve associado ao aumento da PTH, enquanto na população geral a PTH esteve diminuído no genótipo DD, sugerindo um efeito modulador da terapêutica sobre a associação entre a genética e a bioquímica.

O que se pode inferir dos resultados encontrados é que o polimorfismo da ECA está associado ao metabolismo glicídico, lipídico, ósseo e à inflamação.

5.5.1.3 Polimorfismo do AGTR1

Para o polimorfismo estudado o alelo mutado é o C, que aumenta a expressão do recetor e que está associado ao aumento do NF-kB em células mononucleares (Musso et al, 2019).

Para a população estudada, nenhum indivíduo apresentou o genótipo homozigótico mutado (CC), de maneira que o alelo C foi avaliado mediante análise comparativa do homozigótico selvagem versus o heterozigótico.

Relativamente ao alelo mutado (C), houve associação com níveis aumentados glicose e reduzidos de sódio no grupo controle (DMO N), com o aumento do sódio no grupo osteoporose, ao aumento da AST no grupo com terapêutica antirreabsortiva e ao aumento da massa gorda no grupo sem terapêutica antirreabsortiva.

Por sua vez, o genótipo AA esteve associado na população geral a níveis aumentados de adiponectina e no grupo controle (DMO Normal) ao aumento do IMC, da massa gorda e do risco de fratura (RF e RFA). A AST se mostrou aumentada no grupo sem terapêutica antirreabsortiva.

Dos resultados supracitados importa salientar que, a depender do grupo DMO, a presença do alelo C esteve associado aos níveis de sódio, estando este aumentado nos indivíduos com osteoporose. No grupo controle, onde o sódio sérico está reduzido, pode-se levantar a hipótese de uma proteção óssea mediada pelo aumento do fator nuclear das células T ativadas 5 (NFAT5), que por sua vez pode induzir a um aumento da osteoprotegerina (OPG), com conseqüente redução da osteoclastogénese / atividade osteoclástica e aumento da densidade mineral óssea (Schröder et al, 2019). O contrário é plausível para o grupo osteoporose.

5.5.1.4 Polimorfismo do SCNN1G

Para o polimorfismo estudado o alelo mutado é o C, que conduz ao aumento da atividade do canal epitelial de sódio e a uma menor excreção urinária (24 h) de sódio (Yang et al, 2018). Uma vez regulado pela aldosterona, alterações neste canal poderiam estar relacionados ao efeito do SRAA no metabolismo ósseo.

Os resultados demonstram que o alelo C esteve associado ao aumento da leptina na população geral (genótipo CC), e ao aumento da PCR_{US} no grupo osteoporose (genótipos CC+CA).

O alelo A esteve associado ao aumento do cálcio e da AST (grupo DMO Normal), ao aumento do fósforo (grupo DMO Reduzida), ao aumento da atividade da ECA (grupo sem terapêutica antirreabsortiva) e ao aumento da ferritina (grupo com terapêutica antirreabsortiva).

Dos resultados importa destacar a associação do alelo C à inflamação no grupo osteoporose. É sabido que o aumento da atividade do canal epitelial de sódio estimula a formação de ânion superóxido via NADPH, que por sua vez estimula as células T a liberarem IL-17A, que atua nos osteoblastos estimulando a produção de RANKL, resultando em aumento da atividade osteoclástica (Barbaro et al, 2017; Do Carmo e Harrison, 2020).

Resumidamente, apesar de os polimorfismos estudados não estarem associados diretamente à massa óssea, observou-se que as variações polimórficas podem estar envolvidas em alterações bioquímicas sutis de susceptibilidade à osteoporose.

6. CONCLUSÕES

As conclusões principais deste trabalho são:

Os polimorfismos genéticos de genes envolvidos no metabolismo do sódio (AGT, ECA, AGTR1 e SCNN1G) não estão diretamente associados a alterações da massa óssea, incluindo a osteoporose, apesar de estarem associados a alterações bioquímicas de suscetibilidade à osteoporose.

Em síntese, o alelo T do polimorfismo do AGT esteve associado ao aumento da PCR_{US} e do risco de fratura ajustado no grupo com baixa massa óssea. O alelo D do polimorfismo da ECA esteve associado ao aumento da adiponectina no grupo osteoporose. O alelo C do polimorfismo do AGTR1 esteve associado ao aumento do sódio no grupo osteoporose. O alelo C do polimorfismo do SCNN1G esteve associado ao aumento da PCR_{US} no grupo osteoporose.

Relativamente à bioquímica, os resultados deste trabalho apontam para um possível papel deletério da adiponectina no metabolismo ósseo, corroborando o relatado por Fassio et al (2018) de que níveis aumentados de adiponectina em indivíduos com excesso ponderal são uma adaptação disruptiva do tecido ósseo, além de He et al (2022) terem demonstrado uma relação causal entre níveis aumentados de adiponectina e a redução da DMO.

O aumento da adiponectina também pode ser uma possível explicação para que os indivíduos com osteoporose apresentassem um perfil menos inflamatório (níveis reduzidos de PCR_{US} no grupo osteoporose), demonstrando uma possível atividade anti-inflamatória dessa adipocina (Ruan e Dong, 2016). Semelhantemente, a adiponectina pode ter contribuído para uma melhor sensibilidade à insulina neste grupo, por redução da gliconeogênese hepática (Ruan e Dong, 2016).

No grupo com baixa massa óssea foi observada uma plausível interrelação entre SRAA e as paratireóides (Zhao et al, 2021), estando a atividade da ECA e os níveis de PTH reduzidos neste grupo.

Por fim, foi possível propor um cálculo do risco de fratura baseado no índice de massa gorda obtido pela DXA, que se correlacionou com o proposto por Tucker (2018)

e, dos dois cálculos, foi observado um aumento do risco de fratura no grupo Osteoporose, independentemente do uso de antirreabsortivos (bisfosfonatos).

Como perspectiva futura, este é um campo de investigação ainda pouco explorado, em que fatores de risco genéticos para a osteoporose bem como para fraturas osteoporóticas não estão claros. Investir numa medicina personalizada, que permita ao médico abordar o seu doente conforme a existência ou não de variantes genéticas que podem aumentar ou diminuir o risco de uma patologia, ou a eficácia e segurança de uma terapêutica medicamentosa, é uma nobre função da investigação científica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adamopoulos, I. E. (2017). Inflammation in bone physiology and pathology. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(1), 59–64. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000449>

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

Arfian, N., Setyaningsih, W. A. W., Romi, M. M., Sari, D. C. R. (2019). Heparanase upregulation from adipocyte associates with inflammation and endothelial injury in diabetic condition. *DMC Proceedings*, 13(11);17. <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0181-x>. eCollection 2019.

Barbaro, N. R., Foss, J. D., Kryshal, D. O., Tsyba, N., Kumaresan, S., Xiao, L., Mer-naugh, R. L., Itani, H. A., Loperena, R., Chen, W., Dikalov, S., Titze, J. M., Knollmann, B. C., Harrison, D. G., & Kirabo, A. (2017). Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell reports*, 21(4), 1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.002>

Barbour, K. E., Zmuda, J. M., Boudreau, R., Strotmeyer, E. S., Horwitz, M. J., Evans, R. W., Kanaya, A. M., Harris, T. B., Cauley, J. A., & Health ABC Study (2012). The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(6), 1699–1710. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1768-x>

Barsony, J., Sugimura, Y., & Verbalis, J. G. (2011). Osteoclast Response to Low Extracellular Sodium and the Mechanism of Hyponatremia-induced Bone Loss *. *Journal of Biological Chemistry*, 286(12), 10864–10875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.155002>

Borai, A., Livingstone, C., Kaddam, I., & Ferns, G. (2011). Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC medical research methodology*, 11, 158. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-158>

Cakmak, B., Inanir, A., Karakus, N., Ates, O., & Yigit, S. (2015). Association between the ACE gene I/D polymorphism and osteoporosis in a Turkish population. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 74(4), 346–350. <https://doi.org/10.1007/s00393-015-1582-5>

Cao J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 6, 30. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-6-30>

Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British journal of clinical pharmacology*, 85(6), 1052–1062. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>

Dirckx, N., Moorer, M. C., Clemens, T. L., Riddle, R., C. (2019). The role of osteoblasts in energy homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 15(11), 651-665. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0246-y>

Do Carmo, L; Harrison, D.G. (2020). Hypertension and osteoporosis: Common pathophysiological mechanisms. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 8, 100047. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100047>.

Fang, Q. Q., Wang, X. F., Zhao, W. Y., Chen, C. Y., Zhang, M. X., Shi, B. H., Zhang, L. Y., & Tan, W. Q. (2018). The source of ACE during scar formation is from both bone marrow and skin tissue. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32(9), 5199–5208. <https://doi.org/10.1096/fj.201701575RRR>

Fassio, A., Idolazzi, L., Rossini, M., Gatti, D., Adami, G., Giollo, A., & Viapiana, O. (2018). The obesity paradox and osteoporosis. *Eating and weight disorders : EWD*, 23(3), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0505-2>

Fatahi, S., Namazi, N., Larijani, B., Azadbakht, L. (2018). The association of dietary and urinary sodium with bone mineral density and risk of osteoporosis: a systematic

review and meta-analysis. *Journal of the American college of Nutrition*.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1431161>

Faure-Delanef, L., Baudin, B., Bénêteau-Burnat, B., Beaudoin, J. C., Giboudeau, J., & Cohen, D. (1998). Plasma concentration, kinetic constants, and gene polymorphism of angiotensin I-converting enzyme in centenarians. *Clinical chemistry*, 44(10), 2083–2087.

Figuero, L. S. B., Medina, F. C., Manteca, L. A., Tejedor, G. V., Alonso, M. P., Cas-trillón, J. L. P. (2016). Relationship among angiotensin-converting enzyme polymorphism, cardiovascular risk, and osteoporotic fractures. *European Journal of Reumatology*. 3, 10-12. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.150040>

Filipowska, J., Tomaszewski, K. A., Niedzwiedzki, L., Walocha, J. A., Niedzwiedzki, T. (2017). The role of vasculatures in bone development, regeneration, and proper systemic functioning. *Angiogenesis*. 20, 291-302.

Fung, M. M., Rao, F., Poddar, S., Mahata, M., Khandrika, S., Mahata, S. K., O'Connor, D. T. (2011). Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects. *American Journal of Hypertension*. 24(2), 225-233. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.210>

Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Claustrat, B., & Delmas, P. D. (2000). Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(8), 1526–1536. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.8.1526>

Gastel, N., Carmeliet, G. (2021). Metabolic regulation of skeletal cell fate and function in physiology and disease. *Nature Metabolism*. 3, 11-20. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00321-3>

Gil, A.C.D. (2016). Biomarcadores genéticos e circulantes compartilhados pela psoríase e doença cardiovascular. Dissertação de Mestrado em Biologia Humana e Ambiente, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa.

Gkastaris, K., Goulis, D. G., Potoupnis, M., Anastasilakis, A. D., & Kapetanios, G. (2020). Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 20(3), 372–381.

Hart, N. H., Newton, R. U., Tan, J., Rantalainen, T., Chievers, P., Siafarikas, A., Nimphius, S. (2020). Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction*. 20(3), 347-371.

He, B., Zhao, J., Zhang, M., Yin, L., Quan, Z., Ou, Y., Huang W. (2022). Causal roles of circulating adiponectin in osteoporosis and cancers. *Bone*. 155, 116266. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116266>

Hoffman, C. M., Han, J., Calvi, L. M. (2019). Impact of age on bone, marrow and their interactions. *Bone*. 119, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.07.012>

Huang, X., Lv, Y., He, P., Wang, Z., Xiong, F., He, L., Zheng, X., Zhang, D., Cao, Q., & Tang, C. (2018). HDL impairs osteoclastogenesis and induces osteoclast apoptosis via upregulation of ABCG1 expression. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 50(9), 853–861. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy081>

ISCD (The International Society for Clinical Densitometry) Official Positions Adult (2019). www.iscd.org

Kaneko, K., Ito, M., Fumoto, T., Fukuhara, R., Ishida, J., Fukamizu, A., & Ikeda, K. (2011). Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(12), 2959–2966. <https://doi.org/10.1002/jbmr.501>

Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PloS one*, 4(9), e7038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>

Kim, H., Oh, B., & Park-Min, K. H. (2021). Regulation of Osteoclast Differentiation and Activity by Lipid Metabolism. *Cells*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.3390/cells10010089>

Kim, J-M., Lin, C., Strave, Z., Greenblatt, M. B., Shim, J-H. (2020). Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 9(9), 2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>

Klavdianou, K., Liossis, S., Sakkas, L., Daoussis, D. (2017). The role of Dickkopf-1 in joint remodeling and fibrosis: a link connecting spondyloarthropathies and scleroderma? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(4), 430-438. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.014>

Kurtz, T. W., DiCarlo, S. E., Pravenec, M., & Morris, R. C. (2019). Changing views on the common physiologic abnormality that mediates salt sensitivity and initiation of salt-induced hypertension: Japanese research underpinning the vasodysfunction theory of salt sensitivity. *Hypertension Research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 42(1), 6–18. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0122-5>

Lahiri, D. K., & Nurnberger, J. I., Jr (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW ADN from blood for RFLP studies. *Nucleic acids research*, 19(19), 5444. <https://doi.org/10.1093/nar/19.19.5444>

Liu, J., Curtis, E. M., Cooper, C., Harvey, N. C. (2019). State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *Journal of Endocrinological Investigation*. 42, 1149-1164. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01041-6>

Lorentzon M. (2019). Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *Journal of internal medicine*, 285(4), 381–394. <https://doi.org/10.1111/joim.12873>

Manogalas, S.C. & Jilka, R. L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. (1995). *New England Journal of Medicine*, 332(5), 305-311. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502023320506>

Mo, C., Ke, J., Zhao D., Zhang, B. (2020). Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 38(6), 772-779. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01132-y>

Mukaiyama, K., Kamimura, M., Uchiyama, S., Ikegami, S., Nakamura, Y., & Kato, H. (2015). Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover. *Aging clinical and experimental research*, 27(4), 413–418. <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0296-x>

Musso, G., Saba, F., Cassader, M., Paschetta, E., De Michieli, F., Pinach, S., Framarin, L., Berrutti, M., Leone, N., Parente, R., Ayoubi Khajekini, M. T., Zarovska, A., & Gambino, R. (2019). Angiotensin II Type 1 RECEPTOR rs5186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation. *The American journal of gastroenterology*, 114(4), 607–619. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000154>

Panagiotakou, A., Yavropoulou, M., Nasiri-Ansari, N., Makras, P., Basdra, E. K., Papavassiliou, A. G., & Kassi, E. N. (2020). Extra-skeletal effects of

bisphosphonates. *Metabolism: clinical and experimental*, 110, 154264. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154264>

Pouresmaeili, F., Kamalidehghan, B., Kamarehei, M., Goh, Y. M. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. (2018). *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 14, 2029-2049.

Proietto J. (2020). Obesity and Bone. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1111. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20875.1>

Rinonapoli, G., Pace, V., Ruggiero, C., Ceccarini, P., Bisaccia, M., Meccariello, L., & Caraffa, A. (2021). Obesity and Bone: A Complex Relationship. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13662. <https://doi.org/10.3390/ijms222413662>

Rodrigues, A. M., Canhão, H., Marques, A., Ambrósio, C., Borges, J., Coelho, P., et al. (2018). Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis – 2018 update. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 43,10-31.

Ruan, H., & Dong, L. Q. (2016). Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of molecular cell biology*, 8(2), 101–109. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw014>

Sanchez-Lozada, L. G., Andres-Hernando, A., Garcia-Arroyo, F. E., Cicerchi, C., Li, N., Kuwabara, M., Roncal-Jimenez, C. A., Johnson, R. J., & Lanasa, M. A. (2019). Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *The Journal of biological chemistry*, 294(11), 4272–4281. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006158>

Schierke, F., Wyrwoll, M. J., Wisdorf, M., Niedzielski, L., Maase, M., Ruck, T., Meuth, S. G., & Kusche-Vihrog, K. (2017). Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Scientific Reports*, 7, 46476. <https://doi.org/10.1038/srep46476>

Schild, L. (2010). The epithelial sodium channel and the control of sodium balance. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1802, 1159-1165. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.014>

Schröder, A., Neubert, P., Titze, J., Bozec, A., Neuhofer, W., Proff, P., Kirschneck, C., & Jantsch, J. (2019). Osteoprotective action of low-salt diet requires myeloid cell-derived NFAT5. *JCI insight*, 4(23), e127868. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127868>

Sharma, U., Rhaleb, N. E., Pokharel, S., Harding, P., Rasoul, S., Peng, H., & Carrettero, O. A. (2008). Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 294(3), H1226–H1232. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00305.2007>

Sheu, Y., Cauley, J. A. (2011). The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Current Osteoporosis Report*. 9(2), 67-75. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0051-6>

Shimizu, H., Nakagami, H., Osako, M. K., Haynayama, R., Kunugiza, Y., Kizawa, T., et al. (2008). Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB Journal*. 22(7), 2465-2475. <https://doi.org/10.1096/fj.07-098954>

Singh, P., Singh, M., Khinda, R., Valecha, S., Kumar, N., Singh, S., et al. (2021). Genetic scores of eNOS, ACE and VEGFA genes are predictive of endothelial dysfunction associated osteoporosis in postmenopausal women. *International Journal of Environmental Research and public Health*, 18, 972. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030972>.

Tanaka, T., Kelly, M., Takei, Y., Yamanouchi, D. (2018). RANKL-mediated osteoclastogenic differentiation of macrophages in the abdominal aorta of angiotensin II-infuse apolipoprotein E knockout mice. *Journal of Vascular Surgery*. 68(6S), 48S-59S.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2017.11.091>

Targoński, R., Sadowski, J., Price, S., & Targoński, R. (2020). Sodium-induced inflammation-an invisible player in resistant hypertension. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(7), 629–633. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0428-y>

Teitelbaum, S. L., & Ross, F. P. (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nature reviews. Genetics*, 4(8), 638–649. <https://doi.org/10.1038/nrg1122>

Thompson e Thompson Genética Médica / Nussbaum R.L.; McInnes, R.R; Willard, H.F.; 8 ed; capítulo 4; Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Tucker M. E. Simple ratio may predict fracture risk in obese patients (2018). <https://www.medscape.com/viewarticle/896882>.

Usategui-Martín, R., Lendinez-Tortajada, V., Pérez-Castrillón, J. L., Briongos-Figuero, L., Abadía-Otero, J., Martín-Vallejo, J., Lara-Hernandez, F., Chaves, F. J., García-

Garcia, A. B., & Martín-Escudero, J. C. (2020). Polymorphisms in genes involved in inflammation, the NF- κ B pathway and the renin-angiotensin-aldosterone system are associated with the risk of osteoporotic fracture. The Hortega Follow-up Study. *Bone*, *138*, 115477. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115477>

Veldhuis-Vlug, A. G., Rosen, C., J. (2018). Clinical implications of bone marrow adiposity. *Journal of Internal Medicine*. *283*, 121-139. <https://doi.org/10.1111/joim.12718>

Wang, B., Wang, H., Li, Y., Song, L. (2022). Lipid metabolism within the bone microenvironment is closely associated with bone metabolism in physiological and pathophysiological stages. *Lipids in Health and Diseases*. *21*, 5. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01615-5>

Wang, R., Yang, S., Xu, W. (2016). Role of epithelium sodium channel in bone formation. *Chinese Medical Journal*, *129*(5), 594-600. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176994>

Warnock, D. G., Kusche-Vihrog, K., Tarjus, A., Sheng, S., Oberleithner, H., Kleyman, T. R., & Jaisser, F. (2014). Blood pressure and amiloride-sensitive sodium channels in vascular and renal cells. *Nature Reviews Nephrology*, *10*(3), 146–157. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.275>

Wilcox C. S. (2012). Asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species: unwelcome twin visitors to the cardiovascular and kidney disease tables. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *59*(2), 375–381. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187310>

Wu, C., Lu, H., Cassis, L. A., & Daugherty, A. (2011). Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review. *North American journal of medicine & science*, *4*(4), 183–190. <https://doi.org/10.7156/v4i4p183>

Yang, Y. J., Kim, J., & Kwock, C. K. (2018). Association of Genetic Variation in the Epithelial Sodium Channel Gene with Urinary Sodium Excretion and Blood Pressure. *Nutrients*, *10*(5), 612. <https://doi.org/10.3390/nu10050612>

Zhang, K., Zhou, B., & Zhang, L. (2013). Association study of angiotensin II type 1 RECEPTOR: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, *14*(2), 181–188. <https://doi.org/10.1177/1470320312447652>

Zhao, L. J., Liu, Y. J., Liu, P. Y., Hamilton, J., Recker, R. R., & Deng, H. W. (2007). Relationship of obesity with osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *92*(5), 1640–1646. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0572>

Zhao, Z., Wang, C., Xu, Y., Wang, X., Jia, B., Yu, T., Wang, Y., & Zhang, Y. (2021). Effects of the Local Bone Renin-Angiotensin System on Titanium-Particle-Induced Periprosthetic Osteolysis. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 684375. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684375>