

CRISTINA STEPHAN

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA
LOMBAR E DO FÊMUR E O PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTÉICO EM
PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS COM OSTEOPOROSE**

**Dissertação apresentada à Universidade Estadual de
São Paulo – Faculdade de Medicina de Botucatu para
obtenção do Título de Mestre em Medicina**

**Botucatu
2006**

CRISTINA STEPHAN

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA
LOMBAR E DO FÊMUR E O PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTÉICO EM
PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS COM OSTEOPOROSE

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de
São Paulo – Faculdade de Medicina de Botucatu para
obtenção do Título de Mestre em Medicina

Orientador:

Prof. Dr. César Eduardo Fernandes

Botucatu
2006

Stephan, Cristina.

Associação entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e do fêmur e o perfil lipídico e lipoprotéico em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose / Cristina Stephan. – 2006.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006.

Orientador: César Eduardo Fernandes

Assunto CAPES: 40101150

1. Menopausa 2. Osteoporose - Mulheres

CDD 618.175

Palavras-chave: Colesterol; Densidade mineral óssea; Menopausa; Osteoporose; Perfil lipídico e lipoprotéico

ESTE TRABALHO É DEDICADO

Ao meu marido, José Renato, pelo amor, companheirismo e incentivo sempre presentes, que foram de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Dina e Angelo (*in memoriam*), pelo amor e incentivo indispensáveis à minha vida e escolha profissional.

À minha irmã Samia, pela amizade e estímulo sempre presentes.

Ao

Prof. Dr. César Eduardo Fernandes

Orientador deste trabalho, grande mestre e amigo por quem tenho grande admiração. Sua generosidade, afetuosidade e paciência muito contribuíram para meu crescimento acadêmico e pessoal. Seus ensinamentos transformaram meu curso de pós-graduação em escola para a vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rogério Bonassi Machado, meu primeiro professor de Ginecologia Endócrina, com quem muito aprendi. Grande incentivador de minha carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. Paulo Traiman, por ter me aceitado no curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu.

À Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás, por sua amabilidade e infinita disposição em ajudar.

Ao Prof. Dr. Jorge Nahás Neto, pela amizade e incentivo sempre presentes.

Ao Prof. Dr. Rogério Dias, que me acolheu no curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Ao Prof. Dr. Sérgio Peixoto, por ter me recebido de braços abertos na Faculdade de Medicina do ABC e por seus ensinamentos que muito contribuem para minha formação.

Aos Profs. Drs. José Arnaldo de Souza Ferreira, Lúcia Helena de Azevedo e Luciano de Melo Pompei, pela amizade, orientações e incentivo constantes.

A Ana Paula dos Santos, por sua extrema competência e incansável disponibilidade em ajudar, que muito contribuiu para a realização deste trabalho.

A Anelize Prescinotti, pelo auxílio na análise estatística.

A Cirene Daruiz, pela revisão gramatical.

À Ingrid Settervall, Lígia Ferné, Estela Pantaroto e Marília Almeida pela contribuição na coleta de dados para este trabalho.

À Dra. Letícia Passarelli Coelho, pela amizade e grande estímulo.

Aos funcionários da Pós-graduação e da biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelas orientações sempre precisas e a sempre presente disponibilidade em ajudar.

Aos amigos da Disciplina de Ginecologia Endócrina da Faculdade de Medicina do ABC, pelo convívio que sempre proporciona novos aprendizados.

Aos colegas da Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo companheirismo e amizade.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
RESUMO	vii
1. INTRODUÇÃO	01
2. PROPOSIÇÃO	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8. BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR	60
9. ANEXOS	62
10. SUMMARY	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CT	Colesterol Total
CTX	Fragmento Carboxiterminal da Molécula de Colágeno tipo1
DMO	Densidade Mineral Óssea
DCC	Doença Cardíaca Coronariana
DCVs	Doenças Cardiovasculares
FSH	Folicle-Stimulating Hormone
HDL-C	High Density Lipoprotein
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL-C	Low Density Lipoprotein
M-CFS	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MCP-1	Monocyte Chemotatic Protein-1
TG	Triglicérides
TGF- β	Transforming Grow Factor- β
VCAM-1	Vascular Cell Adesion Molecule-1

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e do fêmur e o perfil lipídico e lipoprotéico em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose. Foram avaliadas 351 pacientes com média etária de 64,4 anos, em estudo de corte transversal. Foram analisadas as correlações entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e as distintas variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico. Iguais correlações também foram estudadas em relação à densidade mineral óssea do colo do fêmur. Levou-se em conta para as referidas análises o tempo de pós-menopausa e o índice de massa corporal das pacientes. Ao final, pode-se concluir pela existência de associação significativa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a presença de osteoporose do colo do fêmur somente nas pacientes com mais de 10 anos de pós-menopausa. Estas apresentaram níveis plasmáticos de HDL-C significativamente mais elevados. Não houve associação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e as demais variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico (CT, LDL-C e TG). Também não houve associação entre a densidade mineral óssea da coluna vertebral e as variáveis analisadas do perfil lipídico e lipoprotéico (CT, LDL-C, HDL-C e TG).

Com a crescente elevação da expectativa de vida das mulheres nas últimas décadas, maior atenção vem sendo dada à menopausa e às suas conseqüências. Os longos períodos de hipoestrogenismo, característicos do período pós-menopáusico, repercutem de maneira extremamente negativa sobre a qualidade de vida feminina.

No início da década de 70, a população brasileira era de 90 milhões de habitantes. Em 34 anos este número duplicou e, no período entre 2000 e 2004, a população aumentou em 10 milhões de pessoas (IBGE, 2004). As projeções para o ano de 2020 estimam 200 milhões de habitantes, sendo 101 milhões de mulheres. Dentre esta população feminina, são estimados 11 milhões de mulheres na faixa etária dos 55 aos 64 anos de idade (IBGE, 1996).

Atualmente as mulheres norte-americanas apresentam expectativa de vida de aproximadamente 80,4 anos (CENTER FOR HEALTH STATISTICS OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2006). Em nosso país observa-se um aumento expressivo na expectativa de vida feminina: em 1940 era de 45,5 anos e na atualidade atinge os 74,29 anos (IBGE, 2004).

Conceitua-se a menopausa como o ponto no tempo em que cessam permanentemente as menstruações, decorrentes da perda da função ovariana (SPEROFF, 1995).

É importante ressaltar que a idade da menopausa mantém-se inalterada nas últimas décadas. BRAMBILLA et al. (1994) realizaram um estudo com amostra de 1550 mulheres obtida do estudo Massachussets (McKINKLAY et al., 1992) que acompanhou 2569 mulheres por um período de cinco anos. Observaram que a idade mediana da menopausa ocorreu entre 50 e 52 anos. Cabe lembrar que a idade mediana da menopausa significa que, apenas metade da população das mulheres estudadas apresentou a menopausa no período referido entre 50 e 52 anos. Devido a isso, do ponto de vista clínico, é aceita uma variação da idade da menopausa entre o período dos 48 aos 55 anos de idade (SPEROFF, 1995). Desta feita, é crescente o número de mulheres que viverão após a menopausa e experimentarão as conseqüências decorrentes do hipoestrogenismo e suas conseqüências.

As repercussões da insuficiência estrogênica pós-menopáusica ocorrem a curto, médio e longo prazo, caracterizadas pelos sintomas vasomotores, pela atrofia urogenital, pelas doenças cardiovasculares (DCVs), osteoporose e estados demenciais (LAURITZEN, 1990; RAVNIKAR, 1990; STAMPFER e COLDITZ, 1991; HENDERSON et al., 1994; TANG et al., 1996).

As DCVs, especialmente a doença cardíaca coronariana (DCC) e a cerebrovascular, são responsáveis pela principal causa de mortalidade, em ambos os sexos, em países desenvolvidos e em uma grande parte dos subdesenvolvidos. (MANSUR, 2000). Durante o menacme, as mulheres são menos susceptíveis às DCVs. Nos anos que se seguem à menopausa, a incidência de DCVs em mulheres e homens tende a se igualar, evidenciando a perda da cardioproteção conseqüente ao hipoestrogenismo pós-menopáusico (FERNANDES et al., 2004).

A formação da placa aterosclerótica é decorrente de um processo multifatorial de evolução progressiva, no qual estão envolvidos vários fatores de risco como a hipercolesterolemia, a obesidade, o tabagismo, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, o estresse e o sedentarismo (KULLER, 1976; KANEL et al., 1976; CASTELLI et al., 1983; HAVRANEK, 1999).

A aterogênese caracteriza-se basicamente por inflamação. Durante o processo de lesão inicial, os leucócitos aderem à parede do endotélio, sendo este processo de adesão das moléculas mediado por citocinas, dentre as quais destacam-se as moléculas de adesão vascular celular-1 (VCAM-1). Estas moléculas são expressas pelo endotélio em resposta a hipercolesterolemia e também expressas pelos microvasos do ateroma. Estudo realizado com artéria aorta de coelhos constatou que após três semanas de dieta aterogênica ocorreu rápida indução da expressão das VCAM-1 (LI et al., 1993).

Logo após a adesão, os leucócitos migram para a camada íntima arterial. Esse processo de ativação da migração ainda não está bem elucidado. Acredita-se que seja mediado pela proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) (GU et al., 1998). Uma vez na camada íntima arterial, inicia-se o processo de mitose dos macrófagos e também de fagocitose das moléculas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C),

promovendo a formação das células espumosas. Este processo é ativado pelo fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), o qual estimula os *scavengers receptors* e a liberação das citocinas e também estimula a divisão dos macrófagos que envolvem o ateroma (SMITH et al., 1995; QIAO et al., 1997; RAJAVASHISTH et al., 1998). Após o acúmulo de leucócitos na lesão, estes sofrem apoptose resultando em um centro de gordura coberto por uma cápsula fibrosa. Uma vez estabelecida a placa de ateroma e com a sua conseqüente evolução e posterior instabilidade, podem ocorrer as manifestações clínicas conseguintes ao enfraquecimento da cápsula fibrosa e à trombogênese.

No ano de 2003, nos EUA, ocorreram 479.305 mortes decorrentes de DCC (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2003), cerca de um caso para cada cinco óbitos.

Os estudos de Framingham demonstraram que cerca de 50% dos óbitos decorrentes das doenças cardíacas coronarianas estão associados aos fatores de risco mais comuns, como tabagismo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia (KANEL et al., 1976; COUNCIL FOR AGRICULTURAL SCIENCE, 1986). Dentre esses fatores destacam-se as alterações no perfil lipídico e lipoprotéico, uma vez que muitos estudos *in vivo e in vitro* demonstraram que o acúmulo dos produtos de oxidação da LDL-C na parede vascular desempenha um papel importante na formação da placa aterosclerótica (STEINBERG et al., 1989; WITZUM e STEINBERG, 1991), enquanto que a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) exerce proteção contra o acúmulo de lípidos na parede vascular por inibir a oxidação do LDL-C e facilitar o transporte do colesterol da parede vascular para o fígado (MILLER et al., 1985). Deste modo, quanto mais elevados os níveis plasmáticos de LDL-C e reduzidos os de HDL-C, maior o risco de coronariopatia isquêmica (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

No período pós-menopáusico, as mulheres apresentam níveis plasmáticos maiores de LDL-C do que os encontrados na pré-menopausa. De outra parte, os níveis plasmáticos de HDL-C podem estar diminuídos em decorrência do hipoestrogenismo, mas não são afetados tão dramaticamente quanto os níveis plasmáticos de LDL-C

(BUSH, 1990). Essas alterações ocorrem de forma gradual e estão associadas ao aumento progressivo do risco de DCC com a idade (JENSEN et al., 1990).

Os níveis séricos elevados de triglicérides (TG) também estão associados ao risco de DCC. Níveis elevados desta molécula podem prejudicar, de maneira indireta, o metabolismo do HDL-C, tornando-o mais susceptível à recaptação hepática, posterior degradação e conseqüente diminuição dos níveis plasmáticos da lipoproteína de alta densidade (LA ROSA, 1997). A hipertrigliceridemia também pode levar a alterações na molécula de LDL-C tornando-a mais densa, diametralmente menor e mais aterogênica (LA ROSA, 2002).

De outra parte, também influenciada pelo hipoestrogenismo pós-menopáusico, a osteoporose é a mais comum das doenças ósteo-metabólicas. Por definição, é uma “doença esquelética sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas” (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2000).

A osteoporose acomete cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo (LIN e LANE, 2004) e é responsável por um dos maiores problemas de saúde pública nos Estados Unidos onde afeta cerca de 44 milhões de pessoas com 50 anos ou mais, das quais aproximadamente 30 milhões são mulheres (NOF, 2004).

O esqueleto constitui-se de dois tipos de ossos, cortical ou compacto e trabecular ou esponjoso. Cerca de 80% de toda a massa óssea constitui-se de osso cortical e 20% de osso trabecular (SZEJNFELD, 2000). O osso cortical é o principal componente do esqueleto apendicular e tem por função a sustentação e proteção do esqueleto. É formado por camadas densas calcificadas, constituindo as corticais dos ossos longos e, também encontrado na camada externa de todos os ossos. O osso trabecular, por sua vez, encontra-se em todos os ossos do esqueleto axial e nas epífises dos ossos longos. É preenchido por medula óssea vermelha e gordura.

As proporções dos ossos cortical e trabecular são diferentes nos diversos ossos do esqueleto. O colo do fêmur é composto por 75% de osso cortical e 25% de trabecular; o terço proximal do rádio apresenta em sua composição 95% de osso

cortical e a coluna lombar apresenta 66% de osso trabecular (SZEJNFELD, 2000). Essas diferentes composições fazem com que cada tipo de osso suporte de uma melhor forma as diferentes forças a que são expostos. Deste modo, o osso trabecular suporta melhor as forças compressivas enquanto que o osso cortical, forças de torção e encurvamento, bem como as compressivas.

O tecido ósseo é extremamente ativo estando em constante processo de remodelação. As células ósseas envolvidas neste processo compreendem os osteoclastos, os osteoblastos e os osteócitos.

Os osteoclastos são células existentes apenas no tecido ósseo e originários de células hematopoiéticas pluripotentes. Seu precursor direto, o pré-osteoclasto é uma célula mononuclear com características muito semelhantes aos osteoclastos. Existem estudos que demonstraram que precursores de monócitos, monócitos e macrófagos são capazes de se diferenciarem em osteoclastos (SUDA et al., 1992; ALVAREZ et al., 1991), entretanto, ainda não está estabelecido com exatidão o ponto da linhagem monócito/ macrófago em que ocorre a diferenciação osteoblástica (SZEJNFELD, 2000). A principal característica dos osteoclastos é sua borda em escova que tem por função a reabsorção óssea da matriz óssea calcificada.

Originários das células primitivas mesenquimais, os osteoblastos são células mononucleares capazes de produzir todos os componentes da matriz óssea, sendo a fosfatase alcalina a principal enzima produzida por esse tipo celular. Também são responsáveis pela produção de vários fatores locais envolvidos na regulação intrínseca do metabolismo ósseo como por exemplo a osteocalcina, a osteopontina, as citocinas, as prostaglandinas e o fator de transformação do crescimento β (TGF- β) (SZEJNFELD, 2000). A função primordial dos osteoblastos é a formação da matriz óssea e sua posterior mineralização. Além disso, desempenha outra importante função: a ação sobre a regulação da formação/ reabsorção óssea.

Também com relevante papel importante na regulação da formação/reabsorção óssea, estão os osteócitos. São células numerosas, originárias dos osteoblastos e que ficam presas em lacunas dentro da matriz óssea. Possuem

longas conexões citoplasmáticas pelas quais fazem a comunicação entre si e com os osteoblastos.

A duração de um ciclo completo de remodelação óssea, do início do processo de reabsorção até a mineralização da nova matriz, é de cerca de oito a doze semanas (SHANE e BILEZIKIAN, 1995). Em cada unidade de remodelação óssea ocorre uma seqüência de eventos que compreende as fases de repouso, ativação, reabsorção, fase reversa, formação, com retorno à fase de repouso para iniciar novo ciclo após determinado estímulo (PARFITT, 1984), conforme demonstrado na figura 1. Em resposta a estímulos físicos e hormonais ainda não bem conhecidos inicia-se a fase de ativação. Células precursoras existentes na medula óssea concentram-se em uma determinada área óssea a ser reabsorvida. Fundem-se e originam os osteoclastos multinucleados. Os osteoclastos ativados dão início à fase de reabsorção, escavando uma cavidade na superfície óssea, a qual é conhecida no osso trabecular como coluna de *Howship*. Esta fase tem duração de cerca de 7 a 15 dias. Finalizada a fase de reabsorção, os osteoclastos desaparecem da unidade de reabsorção. Inicia-se, então, a fase reversa onde uma espessa linha de “cimento”, constituída por fibras colágenas, deposita-se durante um período de 7 a 14 dias, delimitando a cavidade de reabsorção e unindo o novo osso formado, ao velho. A fase seguinte, de formação, ocorre com a atração dos pré-osteoblastos para a cavidade formada pelos osteoclastos. Os osteoblastos, derivados destes pré-osteoblastos, sintetizam colágeno e outras proteínas da matriz, preenchendo a cavidade de reabsorção com osteóide lamelar. Este osteóide será calcificado ao longo de 21 dias, resultando em uma fase final denominada de fase de mineralização (PARFITT, 1988).

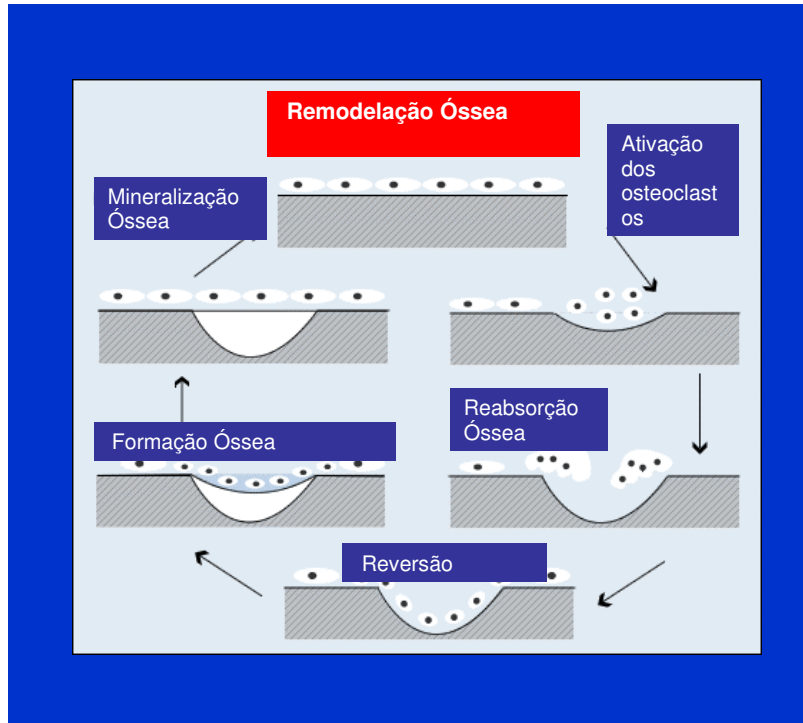


Figura 1. Representação esquemática de todas as fases do processo de remodelação óssea. Adaptado de Parfitt, 1988

Durante a infância e período inicial da juventude, a quantidade de osso formado é maior que de osso reabsorvido, proporcionando, deste modo, crescimento e fortalecimento dos ossos. Entre os 20 e 30 anos de idade é atingido o pico de massa óssea e, a partir dos 40 anos, a reabsorção começa a exceder a formação. Esse processo é lento e influenciado por muitas variáveis como a hereditariedade, dieta e exercício físico.

Após a menopausa, ocorre uma perda rápida de tecido ósseo em decorrência do hipogonadismo que se instala após a falência ovariana, devido a um aumento na frequência de ativação de novas unidades de remodelação que, ao longo do tempo, face às diferenças entre a reabsorção e a formação, acarretarão prejuízo na quantidade final de osso formado, como pode ser visto na figura 2. A perda óssea relacionada à menopausa é de 15 a 30% no osso trabecular e 10 a 15% de redução no

osso cortical (ETTINGER, 1988). Assim, a deficiência estrogênica é responsável por um terço da perda óssea observada durante a vida feminina.

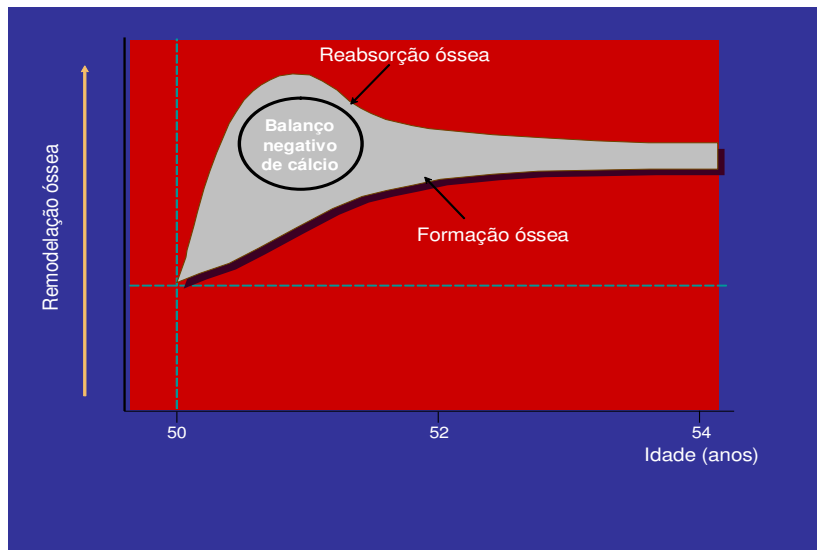


Figura 2. Remodelação óssea no período pós-menopáusico. Fernandes, CE, 1996.

Alguns estudos, ainda que contraditórios em seus resultados, especulam a possível correlação entre as alterações do perfil lipídico e lipoprotéico e a osteoporose em mulheres pós-menopáusicas.

PARHAMI et al., em 2001, demonstraram diminuição na mineralização óssea de ratos alimentados com dieta altamente aterogênica. Essas observações sugeriram que os produtos da oxidação dos lípides poderiam exercer papel na função celular óssea através da inibição da diferenciação osteoblástica.

Posteriormente, YAMAGUCHI et al. (2002) avaliaram a correlação entre perfil lipídico e lipoprotéico com a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, colo do fêmur e rádio de 214 pacientes pós-menopáusicas com média etária de 62,7 anos. Estes autores observaram que os níveis plasmáticos de LDL-C estavam inversamente correlacionados com os valores absolutos de DMO no rádio e tendendo a serem inversamente correlacionados com os valores absolutos de densidade mineral óssea na coluna lombar. De outra parte, observaram correlação positiva dos níveis plasmáticos de HDL-C com os valores absolutos de DMO na coluna lombar e rádio. Em outras palavras, este estudo demonstrou que um perfil lipoprotéico aterogênico,

caracterizado por níveis plasmáticos elevados de LDL-C e diminuídos de HDL-C, está associado à baixa massa óssea.

Com resultados semelhantes, POLI et al. (2003) avaliaram a correlação entre os níveis plasmáticos de LDL-C e a DMO da coluna lombar de 1303 pacientes pós-menopáusicas com média etária de 54 anos. Observaram que pacientes que apresentavam níveis plasmáticos de LDL-C superiores a 160 mg/dl tiveram maior probabilidade de ser osteopênicas quando comparadas com o grupo de pacientes portadoras de níveis plasmáticos normais de LDL-C (49,7% versus 21,2%, respectivamente).

Recentemente, GURER et al. (2006) estudaram a correlação entre o perfil lipídico, a DMO na coluna lombar e fêmur e os níveis séricos de osteocalcina de 55 pacientes pós-menopáusicas com diagnóstico densitométrico de osteopenia ou osteoporose. Observaram que os níveis plasmáticos de HDL-C estavam correlacionados positivamente com a DMO da coluna lombar e do fêmur. Além disso, houve uma correlação negativa entre os níveis plasmáticos de LDL-C e a DMO do fêmur. Por outro lado, observaram correlação negativa entre os níveis séricos de osteocalcina e os níveis plasmáticos de CT e os níveis plasmáticos de triglicérides e a idade das pacientes.

Existem evidências de que pacientes que apresentam baixa massa óssea ou osteoporose estão propensas a ter mais aterosclerose severa e um maior risco de morte por doenças cardiovasculares (VON DER RECKE et al., 1999; BARENGOLTS et al., 1998; UYAMA et al., 1997; BROWNER et al., 1993).

Vários estudos têm demonstrado que a oxidação da LDL-C pode contribuir para a patogênese da aterosclerose (STEINBERG et al., 1989; WITZUM e STEINBERG, 1991). Os produtos de oxidação da LDL-C são tóxicos e podem desencadear o processo de aterosclerose por atrair monócitos, facilitar sua conversão em macrófagos e, a partir daí, iniciar todo o processo inflamatório que leva ao desenvolvimento da placa de ateroma, conforme descrito anteriormente. Por outro lado, esses produtos da oxidação da LDL-C também podem estar envolvidos na perda óssea e osteoporose. Estudos *in vitro* têm demonstrado que os produtos da oxidação da LDL-

C podem inibir a diferenciação dos macrófagos em osteoblastos, promovendo sua diferenciação em adipócitos (PARHAMI e DEMMER, 1997; PARHAMI et al., 1999), sugerindo, deste modo, uma ligação entre aterosclerose e perda de massa óssea através da ação prejudicial dos produtos de oxidação da LDL-C sobre a parede vascular e o tecido ósseo.

Contraditoriamente, existem estudos que ao avaliarem a correlação entre a DMO e o perfil lipídico e lipoprotéico de pacientes pós-menopáusicas, não obtiveram resultados com correlação positiva entre baixa densidade mineral óssea e níveis plasmáticos de LDL-C ou correlação inversa entre níveis plasmáticos de HDL-C e baixa densidade mineral óssea (TANKÓ et al., 2003)

Ao avaliarem a correlação entre a DMO na coluna lombar, no fêmur e no antebraço distal, os níveis plasmáticos de colesterol total e os níveis séricos de osteocalcina e do fragmento carboxiterminal da molécula do colágeno tipo 1 (CTX) em 340 pacientes pós-menopáusicas, com média etária de 59 anos, que foram acompanhadas por um período de 8,3 anos, TANKÓ et al (2003) observaram nos resultados basais uma correlação significativa negativa entre os níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e a DMO da coluna lombar. Ao final do estudo, não se observou correlação significativa entre os níveis plasmáticos de CT e a DMO da coluna lombar, mostrando uma fraca associação entre estas duas variáveis estudadas.

Entretanto, estudando os níveis plasmáticos de HDL-C de 37 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, AMELIO et al (2001), contrariamente, observaram associação significativa inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a densidade mineral óssea dessas pacientes. Resultados semelhantes foram obtidos por ZABAGLIA et al. (1998) ao avaliarem a associação entre o perfil lipídico e a densidade mineral óssea na coluna lombar e colo de fêmur de 72 pacientes pós-menopáusicas. Esses autores observaram associação significativa inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a densidade mineral óssea.

Deste modo, em virtude de os dados de literatura serem ainda controversos, interessou-nos estudar a correlação entre o perfil lipídico e lipoprotéico e a DMO de pacientes pós-menopáusicas com osteoporose.

2 – PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi estudar a associação entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e do fêmur e o perfil lipídico e lipoprotéico plasmático em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose.

3.1 CASUÍSTICA

Foram selecionadas no banco de dados do Instituto de Saúde e Bem Estar da Mulher (ISBEM), em São Paulo, 351 pacientes pós-menopáusicas, dentre 1146 pacientes atendidas no período de Setembro de 2002 a Julho de 2003.

O protocolo de estudo foi previamente submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do ISBEM, sendo aprovado sem restrições (Anexo 1).

Caracterizou-se como pós-menopausa a ausência de menstruações por pelo menos 12 meses, em mulheres com mais de 40 anos de idade e com níveis plasmáticos do hormônio folículo-estimulante (FSH) acima de 30,0UI/L (SPEROFF et al., 1996).

Conceituou-se como osteoporose as pacientes que apresentavam no exame de densitometria óssea desvios-padrão iguais e/ou menores que - 2,5 na coluna lombar ou no colo do fêmur (WHO, 1994).

Como critérios de inclusão foram adotados: pacientes entre 50 e 80 anos de idade, menopausa natural ou cirúrgica (ooforectomia bilateral com ou sem histerectomia), diagnosticadas pelo estudo densitométrico como osteoporóticas e com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 18,5kg/m² e menor ou igual a 30kg/m² (WHO, 1995).

Como critérios de exclusão, foram observados os seguintes parâmetros: doenças que podem afetar o metabolismo ósseo (hipercalcemia, hipocalcemia, *osteogenesis imperfecta*, doença gastrointestinal crônica, doença de *Paget*, hiperparatireoidismo), qualquer condição que possa interferir substancialmente na densidade mineral óssea da coluna lombar (doenças degenerativas da coluna, escoliose severa) ou na densidade mineral óssea do fêmur, fraturas vertebrais de natureza não osteoporótica, uso nos seis meses que precederam o estudo de estrogênio sistêmico, progestagênios, androgênios, calcitonina, bisfosfonatos, hormônio da paratireóide (PTH), moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs), colecalciferol, drogas anticonvulsivantes (fenobarbital e primidona, fenitoína, carbamazepina, topiramato, vigabatrim), tratamento com flúor sistêmico por mais de um

mês dentro dos seis meses que precederam o estudo, corticosteróide sistêmico equivalente a 10 mg/dia de prednisona por períodos maiores que 10 dias dentro dos seis meses que precederam o estudo, abuso de álcool ou droga. Também foram excluídas pacientes que não tinham diagnóstico densitométrico de osteoporose na coluna lombar e ou no fêmur e pacientes que apresentavam IMC inferior a 18,5 e superior a 30kg/m².

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Delineamento do estudo e cálculo do tamanho amostral

Realizou-se um estudo transversal. O tamanho da amostra foi calculado considerando-se 1,16 g/cm² a média da densidade mineral óssea na coluna lombar de mulheres pós-menopáusicas na população, com desvio padrão de 0,16 g/cm², diferença desejada entre a média de densidade mineral óssea em mulheres pós-menopáusicas na população estudada e na população geral de 0,04, poder de 80% (β) e nível de significância de 5% (α) (ARMITAGE e BERRY, 1987). Com essas definições chegou-se a um número mínimo de 128 pacientes avaliáveis.

O número total de participantes do estudo foi de 351 pacientes.

3.2.2 Avaliação da densidade mineral óssea

Foram selecionadas no banco de dados do Instituto de Saúde e Bem-Estar da Mulher (ISBEM), no período de Setembro de 2002 a Julho de 2003, através da análise dos laudos de resultados dos exames de densitometria óssea, as pacientes com osteoporose de coluna vertebral e/ou do colo do fêmur. Uma vez selecionadas, foram verificados, em seus respectivos prontuários, seus níveis plasmáticos de lipídios e de lipoproteínas.

A quantificação da massa óssea foi realizada através da medida da DMO em aparelhos Lunar DPX IQ e Lunar DPX alfa, que utilizaram o mesmo software de processamento e análise de dados. O coeficiente de variação destes aparelhos foi de 1,1%. O exame foi realizado por especialistas do setor de Medicina Nuclear do ISBEM, com emissão de laudo computadorizado. Os resultados foram expressos em g/cm² e em desvios-padrão (*T-score* e *Z-score*). A osteoporose foi definida como a presença de

-2.5 ou mais desvios-padrão, em atenção à classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1994 (WHO, 1994). Para fins deste estudo, foram levados em conta os resultados em *T-score* e seu equivalente expresso em g/cm^2 , por se tratarem de pacientes pós-menopáusicas (ISCD, 2005).

Foram realizadas medidas da densidade mineral óssea na coluna lombar e em três sítios do fêmur (colo, triângulo de *Wards* e Trocânter). Elegemos para este estudo a medida da DMO da coluna lombar no segmento de L1 a L4 e a medida da DMO do colo do fêmur.

3.2.3 Dosagens bioquímicas

As coletas de sangue realizadas para a avaliação dos níveis plasmáticos de CT, HDL-C, LDL-C e dos TG, foram praticadas no período da manhã, observando-se jejum de 12 horas. Todas as dosagens foram realizadas no laboratório do ISBEM. O método empregado para a realização das referidas dosagens foi o enzimático colorimétrico (ALLAIN et al., 1974).

Os resultados dessas dosagens bioquímicas foram agrupados em faixas de resultados, de acordo com as recomendações do terceiro painel de especialistas na detecção, avaliação e tratamento de níveis elevados de colesterol em adultos (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001 / Anexo 2).

3.2.4 Avaliação do IMC

Para cada paciente foi determinado o IMC. Os valores limites para cada faixa de resultado foram tomados de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados foram aplicados:

- 1) Teste de Regressão linear simples (DRAPER e SMITH, 1981) para correlacionar as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico com as medidas de DMO efetuadas no colo do fêmur e na coluna lombar.
 - 2) Técnica de Regressão Logística Multinomial (KLEINBAUM, 1994) para avaliar a associação entre o *T-score* (coluna lombar e colo do fêmur) e as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico, estratificadas em faixas.
 - 3) Qui-quadrado de Pearson (McCALL, 1970), para avaliar as associações entre as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico com a DMO da coluna lombar e colo do fêmur.
-

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características demográficas como a idade, o tempo de menopausa, a raça e o IMC, estão descritas na tabela I, como se observa abaixo. A faixa etária variou de 50 a 80 anos, média de 64,4 anos, sendo que maioria das pacientes ficou na faixa de 61 a 70 anos (75,7%).

O tempo de menopausa variou de 4 a 19 anos, com média igual a 13,6 anos. Predominou a faixa de 11 a 20 anos, com 77,8% das pacientes.

A maioria das pacientes foi da raça branca (74,6%). Estavam com sobrepeso, 61,3% delas e a proporção de pacientes com IMC normal foi de 38,7%. A média do IMC encontrado na amostra foi de 25,6 kg/ m².

Tabela I. Características clínicas das pacientes (n=351)

Características	n	%
Faixa etária (anos)		
51 a 60	61	17,4
61 a 70	266	75,7
71 a 80	24	6,9
Média– 64,4 ± 4,2 anos		
Tempo de pós-menopausa (anos)		
1 a 10	78	22,2
11 a 20	273	77,8
Média– 13,6 ± 3,8 anos		
Raça		
Branca	262	74,6
Negra	81	23,1
Amarela	8	2,3
Índice de massa corporal (kg/m²)		
Normal (18,5 a 24,99)	136	38,7
Sobrepeso (25 a 30)	215	61,3
Média – 25,6± 2,7 anos		

4.2 RESULTADOS LABORATORIAIS

A tabela II mostra a distribuição das variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico, que foram estratificadas em faixas de resultados consoante as recomendações do terceiro painel de especialistas na detecção, avaliação e tratamento de níveis elevados de colesterol em adultos (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

Tabela II. Distribuição dos níveis plasmáticos dos lipídios e das lipoproteínas nas pacientes com osteoporose pós-menopáusia, consoante as recomendações do terceiro painel de especialistas na detecção, avaliação e tratamento de níveis elevados de colesterol em adultos. (n=351)

Variável lipídica/lipoprotéica	Níveis Plasmáticos (mg/dl)	n	%
Colesterol total	< 200	158	45,01
	201 a 240	113	32,19
	> 240	80	22,79
LDL-Colesterol	< 100	70	19,94
	100 a 129	90	25,64
	130 a 159	113	32,19
	≥ 160	78	22,22
HDL-Colesterol	≤ 40	56	15,95
	> 40	295	84,04
Triglicérides	≤ 200	320	91,16
	> 200	31	12,35

Pode-se observar por esta tabela II que 45,01% das pacientes apresentavam níveis plasmáticos de CT menores que 200mg/dl; 45,58% apresentavam níveis plasmáticos de LDL-C menores que 160mg/dl; 84,04% níveis plasmáticos de HDL-C superiores ou iguais a 40mg/dl e em 91,16% dos casos os níveis plasmáticos de triglicérides apresentavam-se inferiores ou iguais a 200mg/dl.

4.3 CORRELAÇÃO ENTRE A DMO E O PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTÉICO

4.3.1 Correlação entre a DMO da coluna lombar no seguimento vertebral de L1 a L4 e as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico

O gráfico 1 expõe a correlação entre a DMO da coluna lombar no seguimento vertebral de L1 a L4 e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, HDL-C e TG.

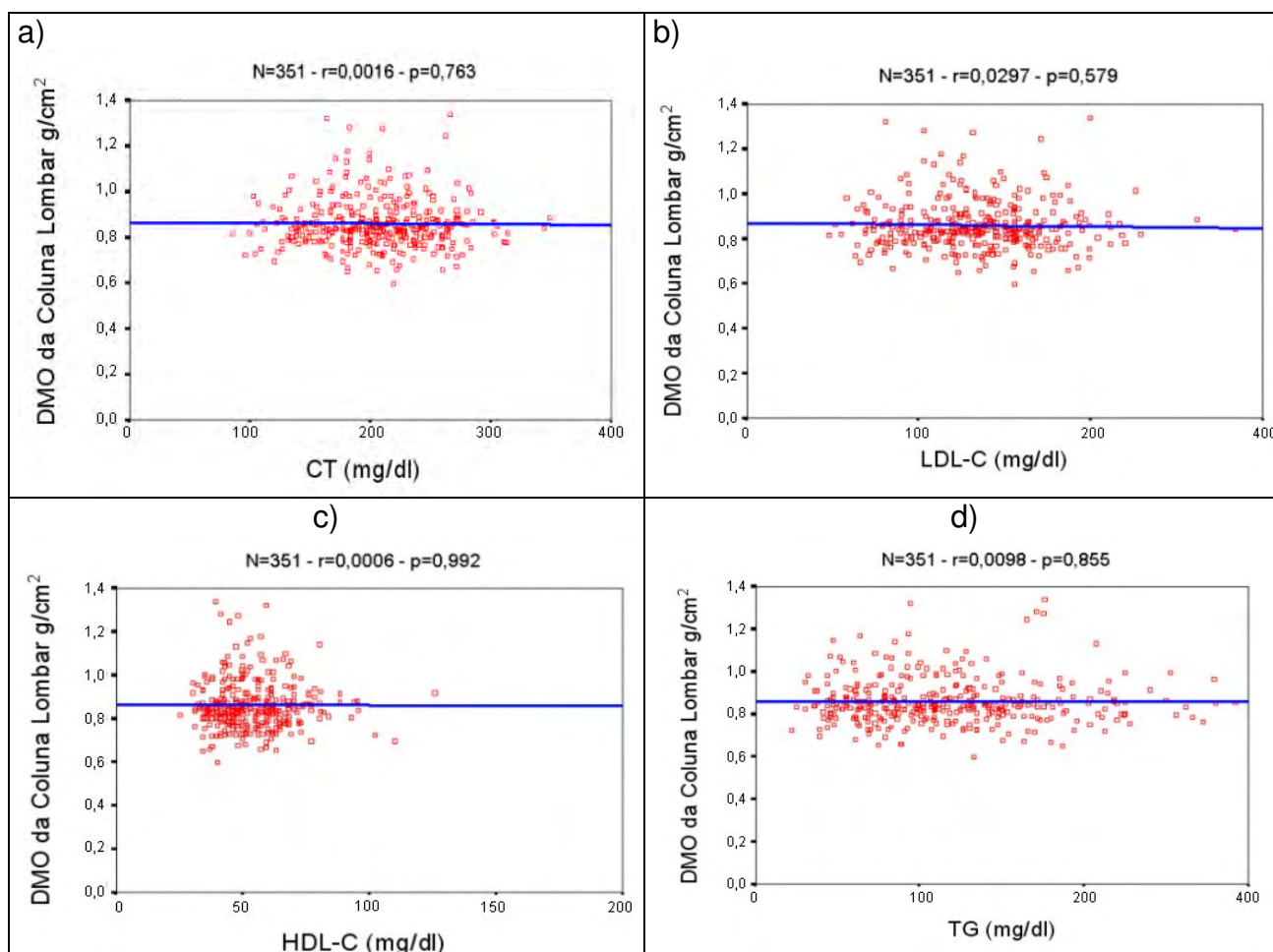


Gráfico 1. Correlação entre a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e os níveis plasmáticos de Colesterol total (CT) (a), HDL-Colesterol (HDL-C) (b), LDL-Colesterol (LDL-C) (c), Triglicérides (TG) (d) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose (n= 351)

A análise do gráfico 1 mostra que não houve correlação significativa entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico estudadas.

4.3.2 Correlação entre a DMO do colo do fêmur e as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico

No gráfico 2, observa-se a correlação entre a DMO do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, HDL-C e TG.

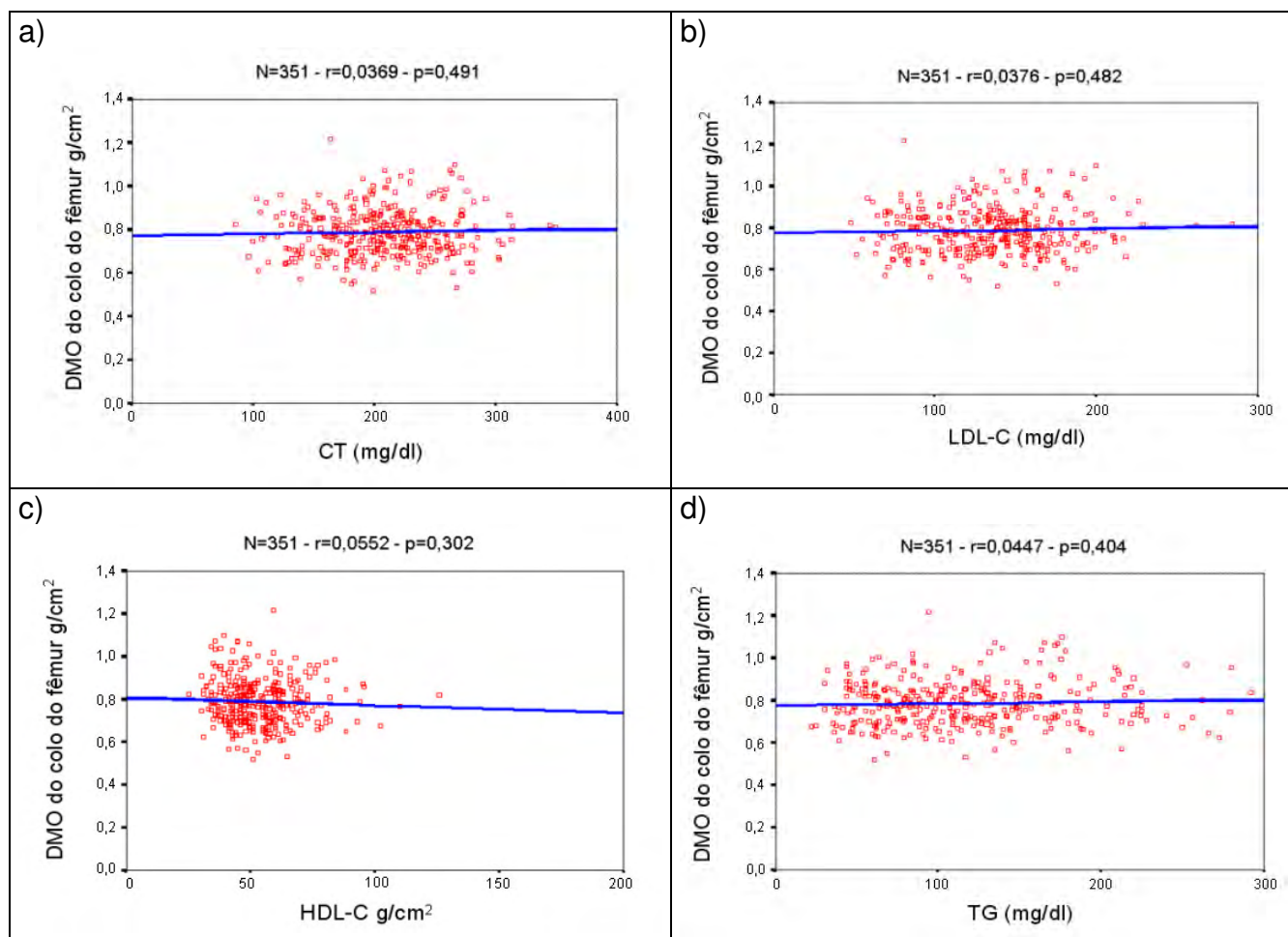


Gráfico 2. Correlação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e níveis plasmáticos de Colesterol total (CT) (a), HDL-Colesterol (HDL-C) (b), LDL-Colesterol (LDL-C) (c), Triglicérides (TG) (d) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose (n=351)

Igualmente, a observação deste gráfico deixa claro que não existe correlação significativa entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, HDL-C e TG avaliados.

4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DMO DA COLUNA LOMBAR E DO COLO DO FÊMUR COM O PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTÉICO

4.4.1 Associação entre a DMO da coluna lombar com o perfil lipídico e lipoprotéico

O gráfico 3 mostra a distribuição percentual das pacientes com DMO normal, com osteopenia e com osteoporose da coluna lombar entre as diferentes faixas plasmáticas de CT, LDL-C, HDL-C e TG.

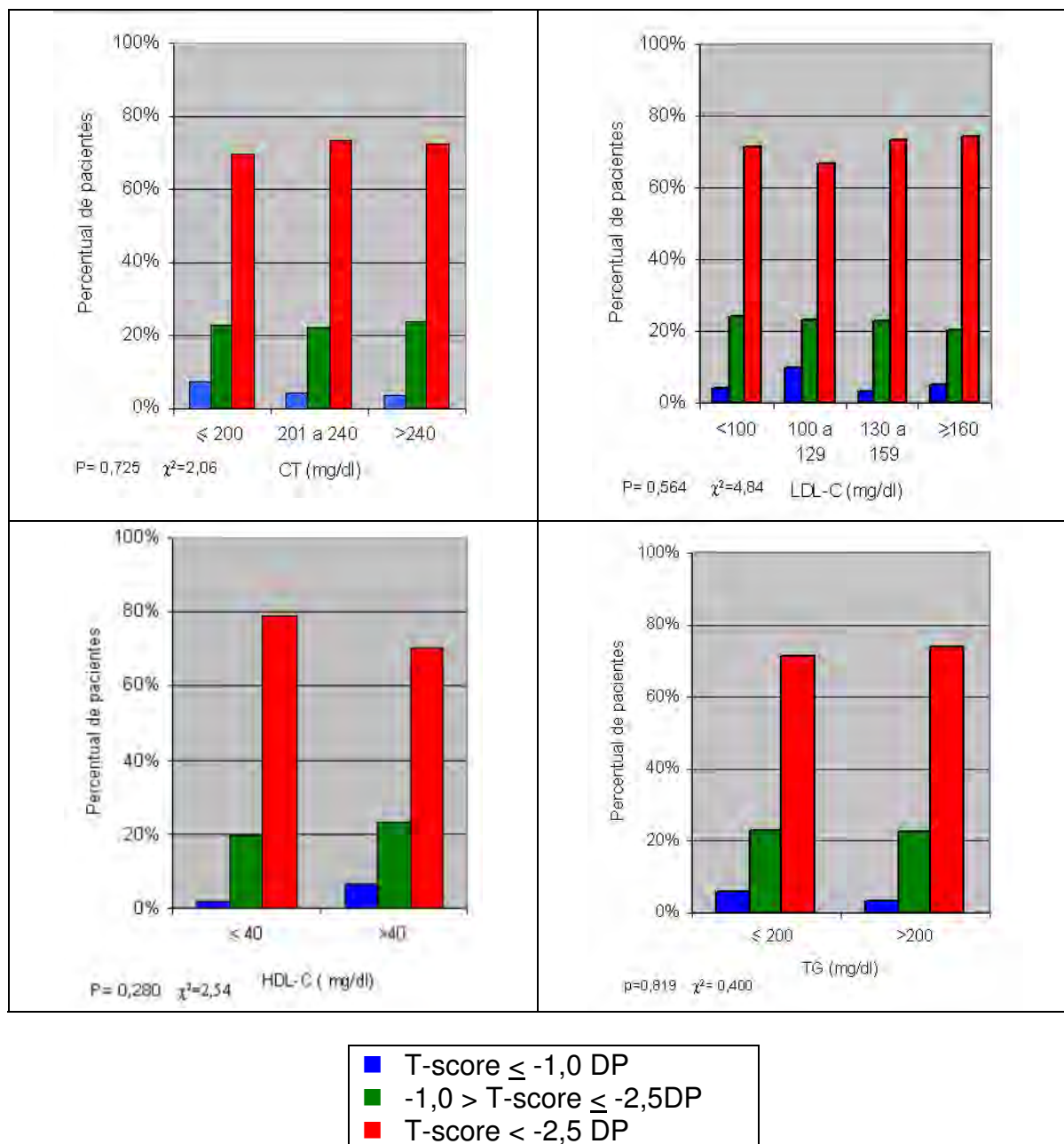


Gráfico 3. Distribuição percentual das pacientes consoante seus *T-scores* densitométricos da coluna lombar, expressos em desvios-padrão (DP) e os seus níveis plasmáticos de Colesterol total (CT), LDL-Colesterol (LDL-C), HDL-Colesterol (HDL-C) e Triglicérides (TG) (n= 351)

Observa-se a inexistência de significância estatística nas associações entre a DMO da coluna lombar e os níveis plasmáticos de CT, HDL-C, LDL-C e TG (anexos 3, 4, 5 e 6).

4.4.2 Associação entre a DMO do colo do fêmur e o perfil lipídico e lipoprotéico

O gráfico 4 expõe a distribuição percentual das pacientes com DMO normal, com osteopenia e com osteoporose da coluna lombar entre as diferentes faixas de CT plasmático, LDL-C, HDL-C e TG.

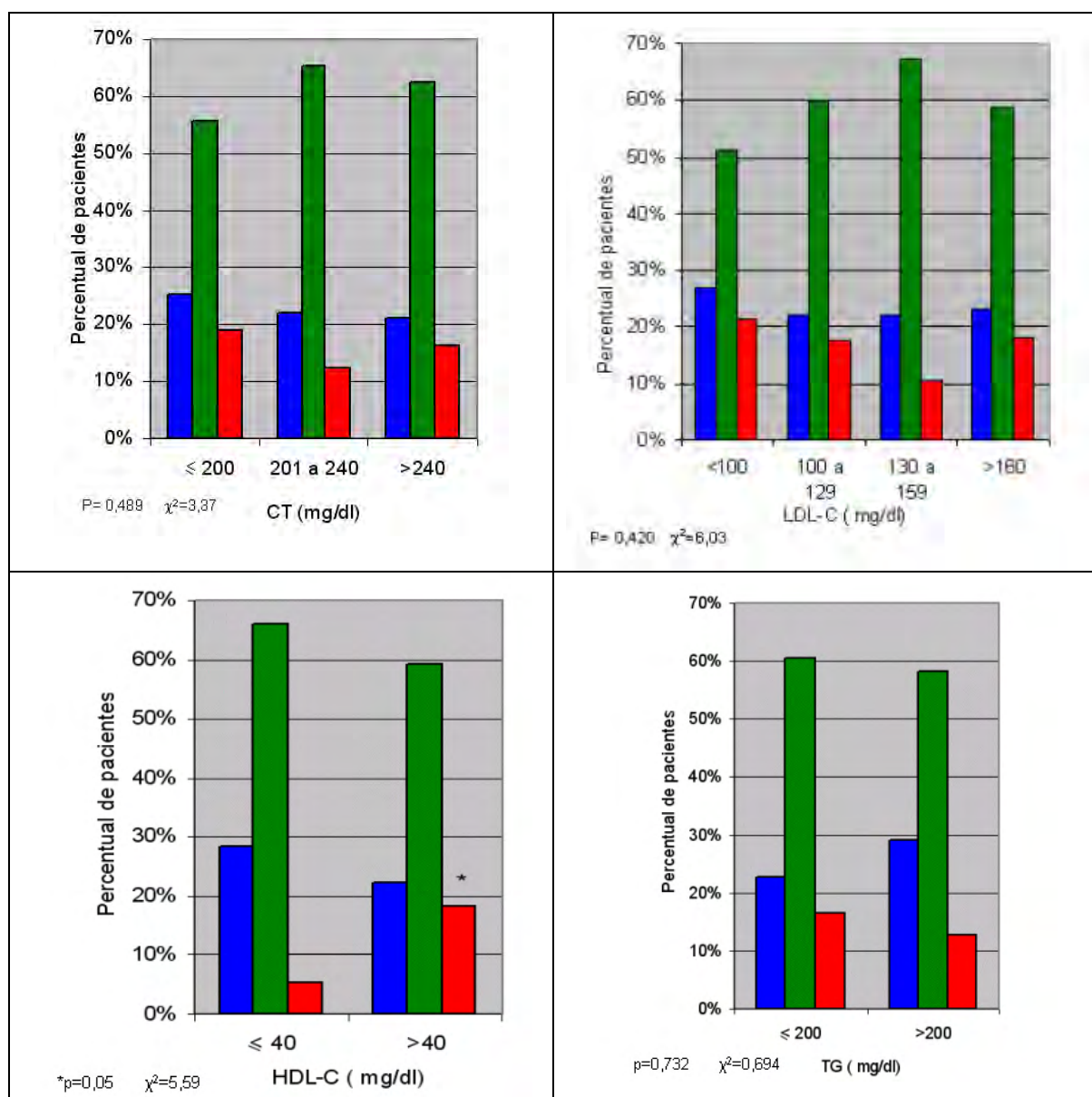


Gráfico 4. Distribuição percentual das pacientes consoante seus *T-scores* densitométricos do colo do fêmur, expressos em desvios-padrão (DP) e os seus níveis plasmáticos de Colesterol total (CT), LDL-Colesterol (LDL-C), HDL-Colesterol (HDL-C) e Triglicérides (TG) (n= 351)

A análise deste gráfico não mostra associação entre a DMO do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C e TG. A distribuição entre as diferentes faixas de DMO (normal, osteopenia e osteoporose) e os diferentes níveis plasmáticos de CT, LDL-C e TG podem ser apreciados, respectivamente, nos anexos 7,8 e 9. Por outro lado, ao avaliar a associação entre DMO do colo do fêmur com os níveis plasmáticos de HDL-C, observa-se resultado significativo. A proporção de pacientes com osteoporose e níveis plasmáticos de HDL superiores a 40mg/dl foi de 18,3% enquanto para as pacientes com níveis plasmáticos de HDL inferiores ou iguais a 40 mg/dl a proporção de pacientes osteoporóticas foi de 5,4% (anexo 10).

4.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DO COLO DO FÊMUR, OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE HDL-C E O TEMPO DE PÓS-MENOPAUSA

Tendo em vista a significância estatística encontrada entre a DMO do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-C avaliados anteriormente, estudou-se essa relação com o tempo de pós-menopausa dessas pacientes. Dividiu-se o tempo de pós-menopausa em duas faixas: até 10 anos e igual ou superior a 10 anos, conforme se pode observar no gráfico 5.

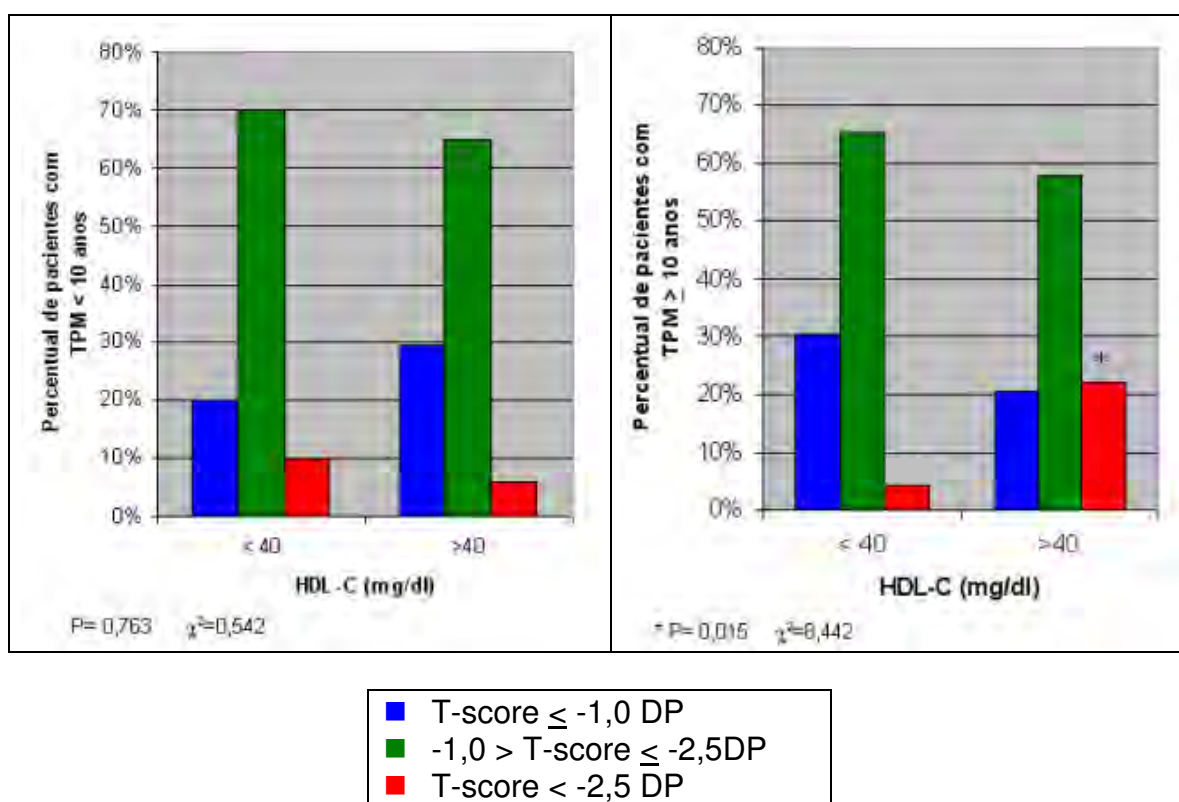


Gráfico 5. Distribuição percentual das pacientes consoante o tempo de pós-menopausa (TPM), seus *T-scores* densitométricos do colo do fêmur e os seus níveis plasmáticos de HDL-Colesterol (HDL-C) (n=351)

Pela análise deste gráfico, ao avaliar a associação entre as faixas de tempo de pós-menopausa (até 10 anos e igual ou superior a 10 anos), os níveis plasmáticos de HDL-C e os diferentes estratos de DMO no colo do fêmur, observa-se significância estatística apenas nas pacientes com tempo de pós-menopausa igual ou superior a 10 anos. A proporção de pacientes com osteoporose e níveis plasmáticos de HDL-C superiores a 40 mg/dl foi de 22%, enquanto que para as pacientes com níveis plasmáticos de HDL-C inferiores ou iguais a 40 mg/dl, a proporção foi de 4,3% (para maiores detalhes, observar anexo 12). Nas pacientes com menos de 10 anos de pós-menopausa, não foi evidenciada significância estatística quando avaliada a associação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-C.

Em outras palavras, os níveis plasmáticos de HDL-C iguais ou superiores a 40 mg/dl se associam com a osteoporose do colo do fêmur apenas nas pacientes com tempo de pós-menopausa igual ou superior a 10 anos.

4.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) DO COLO DO FÊMUR E OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE HDL-C, ESTRATIFICADOS PELO IMC

A análise da tabela III permite apreciar a distribuição em números absolutos e em percentuais das pacientes consoante seus *T-scores* densitométricos do colo do fêmur e seus níveis plasmáticos de HDL-C em relação ao seu IMC.

Tabela III. Distribuição das pacientes consoante seus *T-scores* densitométricos do colo do fêmur, expressos em desvios-padrão e os seus níveis plasmáticos de HDL-Colesterol (HDL-C), estratificados pelo índice de massa corpórea (IMC) (n=351)

IMC	DMO colo do fêmur	HDL-C $\leq$ 40		HDL-C $>$ 40		Total	
(Kg/m ²)	(DP)	(mg/dl)		(mg/dl)			
		n	%	n	%	n	%
Normal (a) (18,5 $\leq$ IMC $\leq$ 25)	Normal (T-score $<$ -1,0)	5	27,8	15	12,7	20	14,7
	Osteopenia (-1,0 $\geq$ T-score $>$ -2,5)	11	61,1	71	60,2	82	60,3
	Osteoporose (T-score $\leq$ -2,5)	2	11,1	32	27,1	34	25,0
	Total	18		118		136	
Sobrepeso (b) (25 $<$ IMC $\leq$ 30)	Normal (T-score $<$ -1,0)	11	28,9	51	28,8	62	28,8
	Osteopenia (-1,0 $\geq$ T-score $>$ -2,5)	26	68,4	104	58,8	130	60,5
	Osteoporose (T-score $\leq$ -2,5)	1	2,6	22	12,4	23	10,7
	Total	38		177		215	

(a) $\chi^2 = 4,01$ - p = 0,13

(b) $\chi^2 = 3,29$ - p = 0,19

Conforme se pode observar pela análise desta tabela, os testes de associação entre as variáveis lipídicas/lipoprotéicas e os estratos de *T-scores* considerados não se mostraram significativos, revelando inexistência de diferença entre

estas variáveis, quando se faz a separação das pacientes pelos IMCs das faixas de normalidade e de sobrepeso.

A osteoporose pós-menopáusica e as DCVs são enfermidades associadas com o período pós-menopáusico e com o processo de envelhecimento (McFARLANE et al., 2004). Entretanto a relação entre estas doenças ainda não está totalmente esclarecida.

Na literatura existem algumas evidências dessa possível associação. VON DER RECKE et al. (1999) verificaram, através de estudo longitudinal, que em mulheres com pós-menopausa recente, cada diminuição de um desvio-padrão (DP) no exame densitométrico do antebraço distal estava associada com aumento de 2,3 vezes o risco de morte por DCV nos 17 anos subseqüentes, sugerindo que a diminuição de massa óssea pós-menopáusica poderia ser um fator de risco tardio para morte por DCVs.

Estudando a correlação entre DMO normal, osteopenia e osteoporose e a doença vascular aterosclerótica (DCC, acidente isquêmico cerebrovascular ou doença vascular arterial periférica), em 101 pacientes pós-menopáusicas, GUPTA e ARONOW (2005) observaram maior prevalência de doença vascular aterosclerótica em pacientes que apresentavam osteopenia ou osteoporose (61%) do que em pacientes que apresentavam DMO normal (38%; $p < 0,025$).

Recentemente, NESS e ARONOW (2006) avaliaram a prevalência de doença vascular aterosclerótica em 1000 pacientes pós-menopáusicas que apresentavam DMO normal (67%), osteopenia (18%) ou osteoporose (15%). Esses autores observaram que a doença vascular aterosclerótica foi mais prevalente nas pacientes com osteoporose (60%) do que em pacientes com osteopenia (35%) ou em pacientes que apresentavam DMO normal (22%; $p < 0,001$).

Embora seja instigante e desafiadora a construção de hipóteses que pleiteiam fatores ou mecanismos etiopatogênicos comuns ao processo aterogênico e à osteoporose pós-menopáusica, ainda são poucos os trabalhos na literatura com contribuições relevantes para consolidá-los ou esclarecê-los. Tendo em vista as controvérsias existentes sobre a possível correlação entre os mecanismos determinantes do processo osteopenizante e aterogênico, realizamos este estudo de corte transversal para avaliarmos a correlação entre a densidade mineral óssea e o perfil lipídico e lipoprotéico de pacientes pós-menopáusicas.

Correlacionamos as variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico com a densidade mineral óssea da coluna lombar e, do mesmo modo, o fizemos com o colo do fêmur. Não encontramos diferença estatisticamente significativa nos resultados.

Posteriormente, avaliamos a associação entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, HDL-C e TG (Gráfico 1). Do mesmo modo, também não encontramos associação significativa quando estratificamos as pacientes quanto aos resultados densitométricos da coluna lombar e os seus níveis plasmáticos de lipídios e lipoproteínas (gráfico 3).

Esses resultados muito nos surpreenderam, visto que esperávamos encontrar associação inversa entre os níveis plasmáticos de LDL-C e a densidade mineral óssea da coluna lombar, pois o hipoestrogenismo pós-menopáusico está associado a uma maior perda de massa óssea na coluna lombar e à piora do perfil lipídico, principalmente às custas de elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C (LA ROSA, 2002).

POLI et al. (2003) avaliaram a densidade mineral óssea da coluna lombar, o perfil lipídico e lipoprotéico e os níveis plasmáticos de osteocalcina e fosfatase alcalina de 1303 mulheres pós-menopáusicas, com média etária de 54,2 anos. Nesse estudo, 1086 mulheres (83,4%) foram consideradas não osteopênicas, 217 (16,6%) apresentaram osteopenia e somente 15 pacientes apresentaram osteoporose, sendo excluídas da análise. Esses autores observaram que mulheres com níveis plasmáticos de LDL-C iguais ou maiores que 160 mg/dl, tinham uma probabilidade maior que o dobro de serem osteopênicas quando comparadas com as pacientes com níveis plasmáticos menores de LDL-C (47,9% versus 21,2%, respectivamente; $p=0,04$). Os níveis plasmáticos de osteocalcina e fosfatase alcalina encontravam-se significativamente menores nas pacientes com DMO normal (ambos $p<0,05$) do que naquelas com osteopenia. De outra parte, as pacientes que apresentavam níveis plasmáticos de LDL-C superiores a 160 mg/dl tinham níveis plasmáticos de fosfatase alcalina maiores do que as que apresentavam níveis plasmáticos de LDL-C menores que 160 mg/dl ($p=0,001$).

Resultados semelhantes foram obtidos por YAMAGUCHI et al. (2002), ao avaliarem a correlação entre níveis plasmáticos de CT, HDL-C, LDL-C e TG e a DMO do colo do fêmur, da coluna lombar e do rádio em 214 pacientes pós-menopáusicas com média etária de 62,7 anos. Observaram correlação significativa e inversa entre níveis plasmáticos de LDL-C e a densidade mineral óssea do rádio ($p < 0,01$) e também observaram correlação tendendo a ser inversa entre a DMO da coluna lombar e os níveis plasmáticos de LDL-C ($p = 0,051$). Por outro lado, notaram correlação significativa positiva entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a DMO do rádio e, também entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a DMO da coluna lombar. Por esse estudo pode-se perceber que níveis plasmáticos elevados de LDL-C e níveis plasmáticos baixos de HDL-C estão correlacionados à baixa massa óssea em mulheres pós-menopáusicas.

A ausência de associação que obtivemos quando confrontamos a DMO da coluna lombar e o perfil lipídico e lipoprotéico talvez possa ser explicada pelo fato de a nossa amostra apresentar 61,3% de pacientes com sobrepeso, o que não ocorreu nos estudos anteriormente citados, os quais avaliaram somente pacientes com índice de massa corpórea normal. Em nossa amostra não incluímos pacientes obesas, uma vez que a obesidade, ao sobrecarregar o esqueleto, protege o tecido ósseo em decorrência do estímulo às células osteoblásticas com incremento da atividade osteogênica (RIGGS, 1991).

De outra parte, esta ausência de associação talvez encontre explicação no fato de que as pacientes incluídas neste estudo tenham, pelos critérios adotados, um melhor perfil lipídico e lipoprotéico (tabela II). Vale lembrar que 45,58% e 84,04% das pacientes tinham, respectivamente, níveis plasmáticos de LDL-C abaixo de 130mg/dl e de HDL-C acima de 40mg/dl.

Quando analisamos o IMC das pacientes pós-menopáusicas avaliadas nos estudos realizados por POLI et al. (2003) e YAMAGUCHI et al. (2002), observamos que ambos estudaram pacientes com IMC dentro da faixa de normalidade. Gostaríamos de referir que a nossa amostra encontra-se mais próxima à realidade, pois 61,3% de nossas pacientes apresentavam sobrepeso (AGOULEA et al., 2005; SIMKIM-SILVERMAN e WING, 2000).

Em nossos resultados também não encontramos significância estatística na correlação linear entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, HDL-C e TG (gráfico 2). Entretanto, ao estratificarmos os resultados quanto aos achados densitométricos do colo do fêmur e aos seus respectivos níveis plasmáticos de lipídios e lipoproteínas, encontramos associação significativa entre os níveis plasmáticos de HDL-C superiores a 40mg/dl e osteoporose (gráfico 4).

Contrariamente às essas nossas observações, ZABAGLIA et al. (1998), ao avaliarem a associação entre densidade mineral óssea da coluna lombar, do colo do fêmur, do triângulo de *Wards* e do trocânter e o perfil lipídico e lipoprotéico em 72 mulheres menopausadas, com média etária de 52 anos, encontraram correlação inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a densidade mineral óssea da coluna lombar e das três regiões femurais analisadas.

Na mesma direção encontram-se os resultados de AMELIO et al. (2001). Comparando a DMO da coluna lombar de 37 pacientes pós-menopáusicas com osteoporose com 43 pacientes pós-menopáusicas com DMO normal, esses autores encontraram níveis plasmáticos de HDL-C eram significativamente maiores em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose. A média etária das pacientes estudadas foi de 53,4 anos para o grupo com osteoporose e 61 anos para o grupo com DMO normal.

Em nosso estudo, como referido, não observamos essa associação inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a DMO da coluna lombar. Só a obtivemos quando confrontamos os níveis plasmáticos de HDL-C com a DMO do colo do fêmur.

Vale lembrar que o risco cardiovascular se mostra relacionado à elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C e redução nos níveis plasmáticos de HDL-C (CASTELLI et al., 1986; GORDON e RIFFKIND, 1989; EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

Em nosso estudo, essa associação inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a DMO do colo do fêmur faz supor que, quanto melhores forem os níveis plasmáticos de HDL-C, menores serão os valores de densidade mineral óssea observados nesse sítio.

Face a esse achado, avaliamos a associação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur, os níveis plasmáticos de HDL-C e o tempo de pós-menopausa. Novamente surpreendeu a associação significativa entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-C apenas nas pacientes com tempo de pós-menopausa superior a dez anos. Nesse extrato de tempo de pós-menopausa, a osteoporose no colo do fêmur se fez acompanhar de níveis plasmáticos de HDL-C maiores ou iguais a 40mg/dl (22,2% versus 4,3% de pacientes com níveis plasmáticos de HDL-C inferiores a 40mg/dl). O mesmo não foi observado em pacientes com tempo de pós-menopausa inferior a 10 anos.

Por sua vez, ZABAGLIA et al. (1998) observaram, em seu estudo, que os níveis plasmáticos de HDL-C se encontravam inversamente associados à DMO dos sítios avaliados (coluna lombar, colo do fêmur, triângulo de *Wards* e trocânter) em pacientes com tempo recente de pós-menopausa. As pacientes estudadas apresentaram tempo médio de 4 anos de pós-menopausa, sendo que 45,8% da amostra havia tido a última menstruação há menos de dois anos.

Fato similar foi também mostrado no estudo de AMELIO et al. (2001), no qual os níveis plasmáticos de HDL-C se associaram inversamente com a DMO da coluna lombar. Registre-se que as pacientes tinham em média 2,5 anos de pós-menopausa.

Em contrapartida, TANKÓ et al. (2003), investigaram a associação entre o colesterol total sérico, a DMO na coluna lombar, colo do fêmur e antebraço e a remodelação óssea em 340 mulheres pós-menopáusicas com média etária de 59 anos, que foram acompanhadas por 8,3 anos. Na consulta de base, os níveis plasmáticos de colesterol total mostraram-se negativamente correlacionados com a DMO na coluna lombar. Não foram observadas associações entre os níveis plasmáticos de colesterol com o CTX sérico e com a osteocalcina sérica. Ao final do estudo, nenhuma associação

entre os níveis plasmáticos de colesterol total e a DMO na coluna lombar foi observada. Tampouco houve associação significativa entre o colesterol sérico e os níveis plasmáticos de CTX e osteocalcina. Os autores desse estudo ressaltam que a não correlação entre as variáveis estudadas se deve ao fato de serem independentemente afetadas pela deficiência estrogênica e não à influência do colesterol sérico na função osteoblástica.

Alinhamo-nos com as observações de TANKÓ et al. (2003). Ainda que tenhamos encontrado uma associação inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a presença de osteoporose nas pacientes com tempo de menopausa superior a dez anos, acreditamos serem estas variáveis independentes em relação ao processo fisiopatológico subjacente.

Parece-nos plausível supor que os níveis plasmáticos de HDL-C acima de 40 mg/dl reduzem o risco cardiovascular e aumentam a longevidade (DAVIGLUS et al., 1998). Esta sim propicia às pacientes tempo para deteriorar a microarquitetura óssea e desenvolver a osteoporose (MAZZES, 1982; RIGGS e MELTON, 1986).

A análise do peso e da composição corpórea também precisa ser feita quando se avalia, em mulheres na pós-menopausa, o comportamento dos lipídios e lipoproteínas plasmáticas, bem como a densidade mineral óssea.

Sabemos que o aumento do peso e, em especial, o aumento da adiposidade está relacionado à elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C e TG e à diminuição dos níveis plasmáticos de HDL-C, contribuindo dessa forma, para a elevação do risco cardiovascular (SOLER et al., 1998; LAPIDUS et al., 1984).

Estas razões nos motivaram analisar as possíveis associações entre o IMC, a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-C.

Observamos que o IMC não influenciou na associação entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a densidade mineral óssea do colo do fêmur. Desta forma, não foi possível atribuir às variáveis do IMC, a presença ou ausência de associação entre as variáveis lipídicas / lipoprotéicas e densitométricas.

O nosso estudo apresenta as limitações próprias de um estudo de corte transversal. Apesar destas, ficamos com a impressão de que, embora o

hipoestrogenismo possa contribuir para a constelação dos diferentes fatores etiopatogênicos, tanto da osteoporose, quanto das DCV's, outros fatores com igual ou maior relevância influenciam suas distintas etiopatogenias.

Acreditamos, de outra parte, que apenas estudos prospectivos acompanhando grupos de pacientes com distintas características lipídicas e lipoprotéicas podem determinar a existência de alguma influência destas variáveis no desenvolvimento e no curso da osteopenia e da osteoporose.

6 – CONCLUSÕES

Este estudo nos permitiu concluir que:

- 1) Houve associação significativa entre os níveis plasmáticos de HDL-C e a presença de osteoporose do colo do fêmur somente nas pacientes com mais de 10 anos de pós-menopausa. Estas apresentaram níveis plasmáticos de HDL-C significativamente mais elevados.
 - 2) Não houve associação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e as demais variáveis do perfil lipídico e lipoprotéico (CT, LDL-C e TG).
 - 3) Não houve associação entre a densidade mineral óssea da coluna vertebral e as variáveis analisadas do perfil lipídico e lipoprotéico (CT, LDL-C, HDL-C e TG).
-

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOULEA, A.; MASTRORAKOS, G.; CHRISTODOULAKOS, G.; CREATSAS, G. Role of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat gain and leptin levels. **Gynecol. Endocrinol.**, v. 20, n.4, p.227-235, 2005.

ALLAIN, C.C.; POON, L.S.; CHAN, C.G.; RICHMOND, W.; FU, P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clin. Chem.**, v.20, n.4, p. 470-475, 1974.

ALVAREZ, J.I.; TEITELBAUM, S.L.; BLAI, H.C. Generation of avian cells resembling osteoclasts from mononuclear phagocytes. **Endocrinology**, v.128, p. 2324-2325, 1991.

AMELIO, P.D.; PESCARMONA, G.P.; GARIBOLDI, A.; ISAIA, G.C. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminar study. **Menopause**, v.8, n.6, p.429-432, 2001.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Heart attack and angina statistics**. 2003. Dallas, 2006. Disponível em: <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4591>>. Updated 2006 June 14.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. The planning os statistical investigations. In: _____ **Statistical methods in medical research**. 2. ed. Oxford, Blackwell, 1987. p.179-85.

BARENGOLTS, E.; BERMAN, M.; KUKREJA, S.C.; KOUZNETSOVA, T.; LIN, C.; CHOMKA, E.V. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. **Calcif. Tissue Int.**, v.62, p. 209-231, 1998.

BRAMBILLA, D.J.; McKINKLAY, S.M.; JOHANNES, C.B. Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. **Am. J. Epidemiol.**, v.140, p.1091-1095, 1994.

BROWNER, W.S.; PRESSMAN, A.R.; NEVITT, M.C.; CAULEY, J.A.; CUMMINGS, S.R. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. **Stroke**, v.24, p.940-946, 1993.

BUSH, T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 592, p. 263-271, 1990.

CASTELLI, W.P.; ABOTT, R.D.; McNAMARA, P.M. Summary estimated of cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation**, v.67, p. 730-734, 1983.

CASTELLI, W.P.; GARISSON, R.J.; WILSON, P.W.; ABBOTT, R.D.; KALOUSDIAN S.; KANNEL, W.B. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **JAMA**, v.256, n.20, p. 2835-2838, 1986.

CENTER FOR HEALTH STATISTICS OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL. US Department of Health and Human Services. **Trends in health and aging**. 2006. Disponível em: <[http:// www.cdc.gov/nchs/agingact.htm](http://www.cdc.gov/nchs/agingact.htm)>. Updated 2006 July 2.

COUNCIL FOR AGRICULTURAL SCIENCE TECHNOLOGY (CAST). Diet and coronary disease. **Nutr. Today**, v.21, p.26, 1986.

DAVIGLUS, M.L.; LIU, K.; GREENLAND, P.; DYER, A.R.; GARSIDE, D.B.; MANHEIM, L.; LOWE, L.P.; RODIM, M.; LUBITZ, J.; STAMLER, J. Benefit of a favorable cardiovascular risk- factor profile in middle age with respect to medicare costs. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p.1122-1129, 1998.

DRAPER, N.R.; SMITH, H. **In applied regression analysis**. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

ETTINGER, B. Prevention on osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. **Obstet. Gynecol.**, v.72, p.125, 1988.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, n.19, p. 2486-2497, 2001.

FERNANDES, C.E.; STEPHAN, C.; FERREIRA, J.A.S.; POMPEI, L.M.; MELO, N.R. E as relações da terapêutica hormonal no climatério com o risco cardiovascular? Terapêutica hormonal protege ou aumenta o risco cardiovascular? In:_____. **Terapêutica hormonal no climatério feminino**. Onde estamos e para onde vamos? São Paulo: Ed. Segmento, 2004. p.47-60.

FERNANDES, C.E.; WEHBA, S.; MELO, N.R. Osteoporose pós-menopáusia. **Femina**, v.1, n.24, supl., p.3-26, 1996.

GORDON, D.J.; RIFKIND, B.M. High- density lipoprotein – the clinical implications of recent studies. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, p. 1311-1316, 1989.

GU, L.; OKADA, Y.; CLINTON, S.K.; GERARD, C.; SUKHOVA, G.K.; LBBY, P.; ROLLINS, B.J. Absence of monocyte chemoattractant protein- 1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor- deficient mice. **Mol. Cell**, v.2, p. 275-281, 1998.

GUPTA, G; ARONOW, WS. Atherosclerotic vascular disease may be associated with osteoporosis or osteopenia in postmenopausal women: a preliminary study, 2005. Disponível em < <http://www.elsevier.com/locate/archger>.

GURER, G.; SENDUR, O.F.; AYEDENIZ, A. Serum lipid profile in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia. **Southern Med. J.**, v.99, p. 95, 2006.

HAVRANEK, E.P. Primary prevention of CHD: nine ways to reduce risk. **Am. Fam. Phys.**, v.59, p.1455-1463, 1999.

HENDERSON, V.W.; PAGANINI-HILL, A.; EMANUEL, C.K.; DUNN, M.E.; BUCKWALTER, J.G. Estrogen replacement therapy in older women. Comparison between Alzheimer's disease case and nondemented control subjects. **Arch. Neurol.**, v.51, p. 896-900, 1994.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população das grandes regiões por sexo e idade, 1991-2020**. Brasília: IBGE/DPE/DEPIS, 1996. v.18.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população do Brasil, 2004**. Disponível em: <http://www.ibge.com.br/presidência/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=207>. Acesso em: 2 jul. 2006.

JENSEN, J.; NILAS, L.; CHRISTIANSEN, C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. **Maturitas**, v.12, p.312-331, 1990.

KANNEL, W.B.; HJORTLAND, M.C.; McNAMARA, P.M.; GORDON, T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. **Ann. Intern. Med.**, v.156, p. 1693-700, 1996.

KLEINBAUM, D.G. **Statistics in the health sciences**: Logistic regression. New York: Springer-Verlag, 1994.

KULLER, L.H. Epidemiology of cardiovascular disease: current perspectives. **Am. h Epidemiol.**, v.104, p. 425-496, 1976.

LA ROSA, J.C. Triglycerides and coronary risk in women and elderly. **Arch. Intern. Med.**, v.157, p.961-968, 1997.

LA ROSA, J.C. Outcomes of lipid-lowering treatment in postmenopausal women. **Drugs Aging**, v.19, n.8, p.595-604, 2002.

LAPIDUS, L.; BENGTSSON, C.; LARSSON, B. distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participation in the population study of women in Gothenburg, Sweden. **BMJ**, v.289, p.1257-1261, 1984.

LAURITZEN, C. Clinical use of oestrogen or progestogens. **Maturitas**, v.12, p.199-202, 1990.

LI, H.; CYBULSKI, M.I.; GIMBRONE, M.A.; LIBBY, P. A atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine- regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endotelium. **Atheroscler. Thromb.**, v.13, p.197-204, 1993.

LIN, J.T.; LANE, M.J. Osteoporosis, a review. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, v.425, p.126-134, 2004.

MANSUR, A.P. **Tendência da mortalidade por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração no Brasil.** 2000. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

MAZESS, R.B. On aging bone loss. **Clin. Orthop.**, v.165, p. 239-252, 1982.

MCCALL, R.B. **Fundamental statistics for Psychology**. New York: Harcourt, Brace & World, 1970. p.284-293.

McFARLANE, S.I.; MUNYAPPA, R.; SHIN, J.J.; BAHTIYAR, G.; SOWERS, J.R. Brittle bones and boned arteries, Is there a link? **Endocrine**, v.23, n.1, p. 1-10, 2004.

McKIKLAY, S.M.; BRAMBILLA, D.J.; POSNER, J.G. The normal menopause transition. **Maturitas**, v.14, p.103-115, 1992.

MILLER, N.E.; LA VILLE, A.; CROOK, D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high- density lipoprotein in rabbit. **Nature**, v.314, p. 109-111, 1985.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy**. NIH consensus statement, v.17, n.1, p.1-36, 2000.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION(NOF). **America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation**. Washington, 2004. Disponível em: <<http://www.nof.org/advocacy/prevalence/index/htm>>. Cited 2006 June 28.

NESS, J; ARONOW, WS. Comparison of prevalence of atherosclerotic vascular disease in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia versus without osteoporosis or osteopenia. **Am J Cardiol** 97: 1427-1428, 2006.

PARFITT, A.M. The cellular basis of bone remodeling. The quantum concept reexamined light of recent advances in cell biology of bone. **Calcif Tissue Int.**, v.36, suppl. 1, p.537, 1984.

PARFITT, A.M. Bone remodeling: Relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. In: RIGGS, B.L.; MELTON, U. III (Eds.).

Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. New York: Raven Press, 1988. p.45-94.

PARHAMI, F.; DEMMER, L.L. Arterial calcification in face of osteoporosis in aging: can we blame oxidized lipids? **Curr. Opin. Lipidol.**, v.8, p. 312-314, 1997.

PARHAMI, F.; JACKSON, S.M.; TINTUT, Y.; LE, V.; BALUCAN, J.P.; TERRITO, M.; DEMMER, LL. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. **J. Bone Miner. Res.**, v.14, p.2067- 2078, 1999.

PARHAMI, F.; TINTUT, Y.; BEMER, W.G. Atherogenic high fat diet reduces bone mineralization in mice. **J. Bone Miner. Res.**, v.16, p. 182-188, 2001.

PLUTZKY, J. Emerging concepts in metabolic abnormalities associated with coronary artery disease. **Curr. Opin. Cardiol.**, v.15, p.416-421, 2000.

POLI, A.; BRUSCHI, F.; CESANA, B.; ROSSI, M.; PAOLETTI, R.; CROSIGNANI, P.G. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. **J. Obstet. Gynecol.**, v.102, p. 922-926, 2003.

QIAO, J.H.; TRIPATHI, J.; MISHRA, N.K.; CAI, Y.; TRIPATHI, S.; WANG, X.P.; IMES, S.; FISHBEIN, M.C.; CLINTON, S.K.; LIBBY, P.; LUSIS, A.; RAJAVASHISTH, T. Role of macrophage colony- stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteoporotic mice. **Am. J. Pathol.**, v.150, p.1687-1699, 1997.

RAJAVASHISTH, T.; QIAO, J.H.; TRIPATHI, S.; TRIPATHI, J.; MISHRA, N.; HUA, M.; WANG, X.P.; LOUSSARIAN, A.; CLINTON, S.; LIBBY, P.; LUSIS, A. Heterozygous osteoporotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor – deficient mice. **J. Clin. Invest.**, v.101, p.2702-2710, 1998.

RAVNIKAR, V. Physiology and treatment of hot flushes. **Obstet. Gynecol.**, v.75, p. 3S-7S, 1990.

RIGGS, B.L. Overview of osteoporosis. **West J. Med.**, v.154, p. 63-77, 1991.

RIGGS, B.L.; MELTON, L.J. III. Medical progress series: involutional osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, v.314, p.1676- 1686, 1986.

SHANE, E.; BILEZIKIAN, J.P. Normal bone and mineral hoemostasis. In: BIJVOET, O.; FLEISH, H.A.; CANFIELD, R.E.; RUSSEL, G. (Eds.). **Bisphosphonate on bone**. Amsterdam: Elsevier Science, 1995. p. 3-21.

SIMKIM-SILVERMAN, L.R.; WING, R.R. Weight gain during menopause. Is it inevitable or it can be prevented? **Postgrad. Med.**, v.108, n.3, p. 47-56, 2000.

SMITH, J.D.; TROGAN, E.; GINSBERG, M.; GRIGUX, C.; TIAN, J.; MIYATA, M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony- stimulating factor (op) And apolipoprotein E. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.92, p.8264-8269, 1995.

SOLER, S.T.; FOLSOM, A.R.; KUSHIL, H. Association of body fat distribution with plasma lipids, lipoproteins, apolipoproteins A-1 and B in postmenopausal women. **J. Clin. Epidemiol.**, v.41, p.1075-1081, 1998.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Menopausa e terapia hormonal pós-menopausa. In:_____. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1995. p.615.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Menopause and postmenopause hormone therapy. In: **Clinical gynecologic endocrinology and infertility**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 589-92.

STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A. Estrogen replacement therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. **Prev. Med.**, v.20, p.47-51, 1991.

STEINBERG, D.; PARTHASARATHI, S.; CAREW, T.E.; KHOO, J.C.; WITZUM, J.L. Beyond cholesterol. Modifications of low- density lipoprotein that increase atherogenicity. **N. Engl. J. Med.**, v.320, p.915-924, 1989.

SUDA, T.; TAKAHASHI, N.; MARTIN, T.J. Modulation of osteoclastic differentiation. **Endocrine Rev.**, v.3, p.66-80, 1992.

SZEJNFELD, V. Composição e organização do osso. In: _____. **Osteoporose diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000. p.7-17.

SZEJNFELD, V. Remodelação óssea. In: _____. **Osteoporose diagnóstico tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000. p.20-21.

TANG, M.X.; JACOBS, D.; STERN, Y.; MARDER, K.S.C; SHOEFIELD, P.; GURLAND, B.; ANDREWS, H.; MAYEUX, R. Effects of estrogen during menopause on risk and age of Alzheimer's disease. **Lancet**, v.348, p.429-432, 1996.

TANKÓ, L.B.; NIELSEN, S.B.; CHRISTIANSEN, C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? **Bone**, v.32, p.8 -14, 2003.

THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY (ISCD). Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. West Hartford, 2005.

disponível em: <<http://www.iscd.org/Visitors/positions/Official.PositionsText.cfm>>. Cited 2006 june 28.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. **Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholestreol in adults (Adult Treatment Panel III)**. Washington, 2001. (NIH Publication, 01-3305).

UYAMA, O.; YOSHIMOTO, Y.; YAMAMOTO, Y.; KAWAI, A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. **Stroke**, v.28, p.1730-1732, 1997.

VON DER RECKE, P.; HANSEN, M.A.; HASSAGER, C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. **Am. J. Med.**, v.106, p.273-278, 1999.

WITZUM, J.L.; STEINBERG, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **J. Clin. Invest.**, v.88, p. 1785- 1792, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assesment of fracture risk and the application to screening for postmenopausal osteoporosis. **WHO Tech. Rep. Series**, n. 843, p.1-10, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status:** the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995. (WHO Technical Report Series, 854).

YAMAGUCHI, T.; SUGIMOTO, T.; YANO, S.; YAMAUCHI, M.; SOWA, H.; CHEN, Q.; CHIHARA, K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. **Endocrine J.** v.49, p. 211-217, 2002.

ZABAGLIA, S.C.; PEDRO, A.O.; NETO, A.P.; GUARISI, T.; PAIVA, L.C.; LANE, E. Estudo exploratório da associação entre o perfil lipídico e a densidade mineral óssea em mulheres menopausadas, em hospital de referência de Campinas. **Cad. Saúde Pública**, v.14, n.4, p.779-786, 1998.

8 – BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

NORMAS TÉCNICAS PARA REALIZAÇÃO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS.
Associação Brasileira de Normas Técnicas – **ABNT** / **NBR - 6023**. Disponível em:
<http://www.admbrasil.com.br/abnt.htm>.

Anexo 1. Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ISBEM (Instituto de Saúde e Bem- Estar da Mulher)



COMITE DE ETICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 0050/05

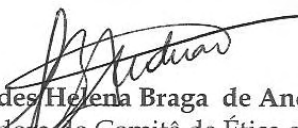
Protocolo: Avaliação entre o Perfil Lipídico e a Densidade Mineral Óssea em Mulheres Pós-Menopáusicas

Pesquisador Principal: Dra. Cristina Stephan

Registro no CEP: 041/05

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal onde serão avaliadas 70 mulheres, com pelo menos um ano de menopausa. A avaliação destas pacientes será realizada através de seus prontuários com análise do perfil lipídico e da densidade mineral óssea.

Este protocolo de pesquisa encontra-se adequadamente estruturado, conforme o prescrito na resolução 196/96 e suas complementares.


Dra. Lourdes Helena Braga de Andrade
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do ISBEM

São Paulo, 03 de Junho de 2005.

Anexo 2. Adult Treatment Panel III - (ATPIII). Classificação dos níveis plasmáticos expressos em mg/dl de LDL-Colesterol, Colesterol total, HDL-Colesterol e Triglicérides

ATP III Classificação do LDL-Colesterol, Colesterol Total, HDL-Colesterol e Triglicérides (mg/dl)	
LDL-Colesterol	
<100	Ótimo
100-129	Próximo ao ótimo
130-159	Borderline
160-189	Alto
≥190	Muito alto
Colesterol total	
<200	Desejável
200-239	Borderline
≥240	Alto
HDL-Colesterol	
≤40	Baixo
≥60	Alto
Triglicérides	
< 150	Normal
150-199	Borderline
200-499	Alto
≥500	Muito alto

(U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

Anexo 3. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e os níveis plasmáticos de colesterol total (CT) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			CT (mg/dl)			Total
			Até 200	201 a 240	> 240	
DMO Coluna lombar	Normal	N	12	5	3	20
		%	7,6%	4,4%	3,8%	5,7%
	Osteopenia	N	36	25	19	80
		%	22,8%	22,1%	23,8%	22,8%
	Osteoporose	n	110	83	58	251
		%	69,6%	73,5%	72,5%	71,5%
Total		n	158	113	80	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 4. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e os níveis plasmáticos de HDL-Colesterol em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			HDL (mg/dl)		Total
			≤40	> 40	
DMO Coluna lombar	Normal	n	1	19	20
		%	1,8%	6,4%	5,7%
	Osteopenia	n	11	69	80
		%	19,6%	23,4%	22,8%
	Osteoporose	n	44	207	251
		%	78,6%	70,2%	71,5%
Total		n	56	295	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 5. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e os níveis plasmáticos de LDL-Colesterol (LDL-C) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			LDL-C (mg/dl)				Total
			< 100	100 a 129	130 a 159	≥160	
DMO Coluna lombar	Normal	n	3	9	4	4	20
		%	4,3%	10,0%	3,5%	5,1%	5,7%
	Osteopenia	n	17	21	26	16	80
		%	24,3%	23,3%	23,0%	20,5%	22,8%
	Osteoporose	n	50	60	83	58	251
		%	71,4%	66,7%	73,5%	74,4%	71,5%
Total		n	70	90	113	78	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 6. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e os níveis plasmáticos de triglicérides (TG) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			TG (mg/dl)		Total
			Até 200	> 200	
DMO Coluna lombar	Normal	n	19	1	20
		%	5,9%	3,2%	5,7%
	Osteopenia	n	73	7	80
		%	22,8%	22,6%	22,8%
	Osteoporose	n	228	23	251
		%	71,3%	74,2%	71,5%
Total		n	320	31	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 7. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de colesterol total (CT) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			CT (mg/dl)			Total
			Até 200	201 a 240	> 240	
DMO Colo do fêmur	Normal	n	40	25	17	82
		%	25,3%	22,1%	21,3%	23,4%
	Osteopenia	n	88	74	50	212
		%	55,7%	65,5%	62,5%	60,4%
	Osteoporose	n	30	14	13	57
		%	19,0%	12,4%	16,3%	16,2%
Total		n	158	113	80	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 8. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de LDL-Colesterol (LDL-C) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			LDL-C (mg/dl)				Total
			< 100	100 a 129	130 a 159	>=160	
DMO Colo do fêmur	Normal	n	19	20	25	18	82
		%	27,1%	22,2%	22,1%	23,1%	23,4%
	Osteopenia	n	36	54	76	46	212
		%	51,4%	60,0%	67,3%	59,0%	60,4%
	Osteoporose	n	15	16	12	14	57
		%	21,4%	17,8%	10,6%	17,9%	16,2%
Total		n	70	90	113	78	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo 9. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de triglicérides (TG) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			TG (mg/dl)		Total
			Até 200	> 200	
DMO Colo do fêmur	Normal	N	73	9	82
		%	22,8%	29,0%	23,4%
	Osteopenia	N	194	18	212
		%	60,6%	58,1%	60,4%
	Osteoporose	N	53	4	57
		%	16,6%	12,9%	16,2%
Total		N	320	31	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo10. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-Colesterol (HDL-C) em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose

			HDL-C (mg/dl)		Total
			≤40	> 40	
DMO Colo do fêmur	Normal	n	16	66	82
		%	28,6%	22,4%	23,4%
	Osteopenia	n	37	175	212
		%	66,1%	59,3%	60,4%
	Osteoporose	n	3	54	57
		%	5,4%	18,3%	16,2%
Total		n	56	295	351
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Anexo11. Distribuição entre a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur e os níveis plasmáticos de HDL-Colesterol (HDL-C) estratificados pelo tempo de pós-menopausa em pacientes com osteoporose

				HDL-C (mg/dl)		Total
Tempo de menopausa				≤40	> 40	
Até 10 anos	DMO Colo do fêmur	Norm al	n	2	20	22
			%	20,0%	29,4%	28,2%
		Osteopenia	n	7	44	51
			%	70,0%	64,7%	65,4%
		Osteoporose	n	1	4	5
			%	10,0%	5,9%	6,4%
	Total		n	10	68	78
			%	100,0%	100,0%	100,0%
>10 anos	DMO Colo do fêmur	Normal	n	14	46	60
			%	30,4%	20,3%	22,0%
		Osteopenia	n	30	131	161
			%	65,2%	57,7%	59,0%
		Osteoporose	n	2	50	52
			%	4,3%	22,0%	19,0%
	Total		n	46	227	273
			%	100,0%	100,0%	100,0%

The aim of this study was to analyze the association between the bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and hip and the lipid and lipoprotein profile in post-menopause women with osteoporosis. A sectional study was performed with 351 women. Their mean age was 64,4 years. We performed a linear correlation between the lumbar spine BMD and the variables of the lipid and lipoprotein profile (CT: total cholesterol; HDL-C: high lipoprotein density; LDL-C: low lipoprotein density; TG: tryglicerides). The same procedure was done with the hip BMD. We also analized the time since menopause and bone mass index. In the end of the study we concludes that there was a significant association between HDL-C plasmatic levels in the hip only in women with more than 10 years since menopause. They had HDL-C plasmatic levels signifcantly higher. There wasn't an association between the hip BMD and the other lipid and lipoprotein variables (CT, LDL-C,TG). Also, there wasn't an association between the lumbar spine BMD and the lipid and lipoprotein variables (CT, HDL-C, LDI-C, TG).
