

VITAMINA D, IMC E IDADE COMO PREDITORES DE MASSA LIVRE DE GORDURA NA FIBROSE CÍSTICA

RESUMO

A fibrose cística (FC), doença genética mais comum em brancos, é acompanhada de má absorção crônica de nutrientes, gasto energético elevado e ingestão nutricional insuficiente resultando em risco nutricional. A perda de massa livre de gordura (MLG) é uma característica da subnutrição e está associada a capacidade pulmonar em jovens e adultos na FC. O objetivo do estudo é analisar o poder de predição da MLG através da vitamina D sérica (25OHD), do índice de massa corporal (IMC) e da idade em pacientes com fibrose cística. Estudo transversal descritivo analítico com pacientes com FC de 5 a 20 anos de idade realizado em dois centros de referência no nordeste do Brasil. MLG foi aferida por densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA), peso e altura foram utilizados para obtenção do IMC e uma amostra de sangue venoso foi coletada para quantificar a 25OHD. 39 pacientes com idade média de $13,31 \pm 3,86$ anos foram selecionados. 25OHD apresenta um poder de previsão da MLG de 34,1%, enquanto IMC e idade são preditores mais fortes em 73,7% e 66,8% dos participantes, respectivamente. Concluimos que Idade e IMC são fortes preditores da massa livre de gordura isoladamente e têm o poder de predição diminuído quando a 25OHD está presente no modelo estatístico, sendo essa última um fraco preditor da MLG. Sugerimos elaboração de estudos de seguimento para avaliar a relação causal entre esses marcadores.

Palavras-chave: Composição corporal, Avaliação nutricional, Inflamação pulmonar, Pediatria, CFTR.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), doença autossômica recessiva mais comum em brancos, é causada por mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) e é caracterizada por hiperinflamação pulmonar, seguida por destruição das paredes das vias aéreas e fibrose, resultando em um declínio gradual da função pulmonar (KEREM et al., 1989; SEXAUER et al., 2015).

A doença é acompanhada ainda de fatores agravantes como insuficiência pancreática (IP) com má absorção crônica de nutrientes, infecções recorrentes, inflamação crônica, gasto energético elevado e ingestão nutricional insuficiente (HORTÊNCIO et al., 2015). A IP atinge cerca de 90% dos pacientes, resultando em má absorção e risco de deficiência de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D (SEXAUER et al., 2015).

O pior estado nutricional na FC, causado principalmente pela má absorção e ingestão insuficiente de nutrientes, está relacionado com distúrbios alimentares, diminuição da função pulmonar e menor expectativa de vida (CORRIVEAU; SYKES; STEPHENSON, 2018.). Em todas as idades pessoas com FC estão em risco nutricional, portanto, avaliações nutricionais rotineiras

e completas são essenciais para melhorar os resultados do tratamento terapêutico (TURCK et al., 2016).

Os marcadores de composição corporal normalmente estão associados a diversos fatores de risco, como má absorção de nutrientes, infecções e estado nutricional nesses pacientes (NAGUIB et al., 2016). A massa livre de gordura (MLG) representa todo tecido corporal incluído músculos, vísceras e ossos, exceto o tecido adiposo. A perda de MLG é uma característica da subnutrição e está associada a capacidade pulmonar em jovens e adultos e à baixa DMO em adultos na FC (CALELLA et al. 2018; PAPALEXOPOULOU et al, 2018; ALICANDRO et al., 2014).

O objetivo do estudo é analisar o poder de predição da massa livre de gordura através da vitamina D sérica, do índice de massa corporal e da idade em pacientes com fibrose cística de 5 a 20 anos de idade.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal descritivo analítico com pacientes com Fibrose Cística de 5 a 20 anos de idade, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), em João Pessoa-PB, sob o protocolo nº 2.723.537 e pelo CEP do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), em Recife-PE, sob o nº 3.340.670.

Para estimar um tamanho probabilístico de amostra foi utilizado o método alocação proporcional ao tamanho do estrato, sendo 38 o número mínimo necessário para uma representação significativa da população de pacientes com FC nos dois estados.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de FC por teste de suor positivo e/ou presença de uma ou mais mutação no gene CFTR em acompanhamento regular no ambulatório do HULW e do IMIP, clinicamente estáveis e que aceitaram participar da pesquisa expressando essa vontade assinando o TCLE e/ou TALE. Pacientes com disfunção renal ou hepática foram excluídos do estudo.

Medias de composição corporal foram feitas por densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA). Os centros de teste usaram duas máquinas de DXA (*Lunar PRODIGY™ Advance*; GE Medical Systems Lunar, GE Healthcare®, Madison-WI, EUA e *Discovery™ Wi* (S/N 85929); *Hologic Inc.*, Hologic®, Bedford-MA, USA). A MLG, corresponde a soma da massa em Kg, de todos os tecidos corporais, com exclusão do tecido adiposo, em relação a massa total corporal. A classificação do estado nutricional foi realizada utilizando-se os indicadores índice de massa corporal (IMC) para idade, avaliado de acordo com as curvas da OMS-2007 para maiores de 5 anos (ONIS, 2007) e para os pacientes maiores

de 18 anos foram utilizados os valores propostos pela OMS-1995 (WHO, 1995). A dosagem sérica de 25 hidroxivitamina D (25OHD) foi determinada pelo método de quimioluminescência a partir de amostra de sangue venoso coletada após jejum de 8 horas a 12 horas.

A análise estatística para a obtenção de todos os resultados foi feita no IBM® SPSS® *Statistics software, Version 25 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)*. Foi feito um teste para avaliar as médias populacionais de acordo com o sexo, então foi utilizado o Teste de Levene para testar a homogeneidade das variâncias e o teste-t para Igualdade de Médias. Modelos estatísticos de regressão linear simples testaram a associação com MLG de cada variável independente isoladamente, isto é, 25OHD, idade e IMC. Um modelo final de regressão linear múltipla incluiu as variáveis que foram significativas nos modelos simples. Valores de *p* menores que 0,05 refletem resultados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

39 pacientes com idades de 5 a 20 anos com FC participaram deste estudo. Não foram observadas diferenças significativas das médias dos valores séricos de 25OHD e IMC entre os sexos (*p*-valor > 0,05), entretanto, os valores de MLG e idade dos pacientes do sexo masculino foram significativamente maiores que os do sexo feminino (*p*-valor < 0,05). A tabela 1 apresenta esses resultados.

Tabela 1 – Características gerais, clínicas e bioquímicas na população estudada^a.

| Parâmetros | Meninos n = 23 | Meninas n = 16 | t-teste (df) ^a | p-valor ^b |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------|
| MLG, Kg | 32,36 ± 11,8 | 24,2 ± 7,1 | -2,466 (37) | 0,018 |
| 25OHD, ng/mL | 25,44 ± 7,9 | 25,04 ± 5,6 | 0,172 (37) | 0,864 |
| IMC, Kg/m ² | 16,59 ± 3,4 | 16,58 ± 3,0 | -0,015 (37) | 0,988 |
| Idade, anos | 14,35 ± 3,7 | 11,81 ± 3,7 | -2,111 (37) | 0,042 |

Legenda: MLG – massa corporal livre de gordura; 25OHD – 25 hidroxivitamina D; IMC – índice de massa corporal. ^a Graus de liberdade. ^b Significância de 5%.

Na tabela 2 temos o estudo da associação entre MLG e vitamina D sérica, IMC e idade. Foi possível observar uma associação nos três modelos de regressão criados, tendo uma negativa associação entre MLG e 25OHD nessa amostra de pacientes com FC de cinco a 20 anos de idade. A regressão linear simples mostrou ao nível de significância de 5% que, separadamente, 25OHD apresentou um poder de previsão da MLG de 34,1% nesta amostra, enquanto IMC e idade são preditores mais fortes em 73,7% e 66,8% dos participantes, respectivamente.

Tabela 2 – Associação entre Massa Livre de Gordura e Vitamina D, Sexo, Altura e IMC.

| Variável | Modelos Brutos | | | | | | |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|---------|--------|--------|----------------|
| | n | R ² | Durbin-Watson | ANOVA | β | t | p |
| 25OHD, ng/mL | 39 | 0,116 | 1,934 | 0,034 | -0,341 | -2,207 | 0,034 |
| IMC, Kg/m ² | 39 | 0,544 | 2,156 | < 0,001 | 0,737 | 6,637 | < 0,001 |
| Idade, anos | 39 | 0,668 | 2,047 | < 0,001 | 0,817 | 8,630 | < 0,001 |

Legenda: 25OHD – 25 hidroxivitamina D; IMC – índice de massa corporal. R² – coeficiente de determinação; β – a inclinação da reta; t – teste *t*; p - significância de 5%.

A tabela 3 apresenta um modelo de regressão múltipla que analisa se as três variáveis unidas podem compor um modelo capazes de prever a MLG. A análise resultou em um modelo estatisticamente significativo [$Z(3,35) = 51,793$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,816$]. IMC e idade são previsores da MLG, entretanto 25OHD não. Entretanto, o poder de previsão da MLG de IMC e idade apresentaram uma pequena elevação nesse modelo, sendo 44,1% IMC e 57,7% idade.

Tabela 3 – Associação entre Massa Livre de Gordura em modelo de regressão linear múltipla com as variáveis independentes Vitamina D, Sexo, Altura e IMC.

| Variáveis | Modelos de regressão linear múltipla | | | | | |
|------------------------|--------------------------------------|--------|--------|----------------|-----------|-------|
| | n | β | t | p | Tolerance | VIF |
| Modelo múltiplo | | | | | | |
| 25OHD, ng/mL | 39 | -0,057 | -0,736 | 0,466 | 0,866 | 1,155 |
| IMC, Kg/m ² | 39 | 0,441 | 5,273 | < 0,001 | 0,752 | 1,330 |
| Idade, anos | 39 | 0,577 | 6,514 | < 0,001 | 0,669 | 1,494 |

Legenda: 25OHD – 25 hidroxivitamina D; IMC – índice de massa corporal. R² – coeficiente de determinação; β – a inclinação da reta; t – teste *t*; p - significância de 5%; VIF – fatores de inflação da variância.

A vitamina D sérica (25OHD) se mostrou uma preditora da MLG em apenas 34,1% dos pacientes estudados quando analisada isoladamente e em associação inversamente proporcional, entretanto não é um preditor significativo ($p > 0,05$) da MLG em modelo composto com idade e IMC. A associação negativa de 25OHD com os valores de MLG indica que nos pacientes com MLG mais baixa os níveis de vitamina D estavam mais elevados.

Na FC a vitamina D é amplamente estudada como associada a função pulmonar e densidade mineral óssea (DMO). Em um estudo chileno multicêntrico, realizado com 37 pacientes com FC com idades entre cinco e 18 anos, foi observado em 51% dos participantes níveis séricos insuficientes de 25OHD e níveis baixos de MLG associado à baixa DMO. Seus achados indicam a necessidade de avaliação sistemática da composição corporal, aumentando a atividade física como parte do tratamento para melhorar a MLG (BRAVO *et al.*, 2018).

Nossos achados mostraram o IMC como um bom preditor da MLG expressa em Kg no modelo simples (73,7%), mas não no modelo múltiplo (44,1%). Dado semelhante foi observado por King e colaboradores, os quais mostram que MLG foi detectável pelo IMC em 42% dos pacientes com FC. Eles consideram que melhorias adicionais nos resultados da FC, incluindo sobrevivência, requerem a caracterização da fisiopatologia da progressão da doença pulmonar e da desnutrição (KING et al., 2010). Sendo assim, o IMC associado a outros indicativos de quadro clínico podem indicar o melhor momento de intervenção terapêutica.

Em nossa pesquisa a idade se mostrou o melhor dos previsores estudados, podendo prever a MLG em 81,7% no modelo simples e 57,7% no modelo múltiplo. Dois fatores importantes podem ser responsáveis por este resultado: aumento de massa magra na adolescência e aumento da DMO com o aumento da idade (LU et al, 2016). A MLG é um compartimento corporal que inclui tecidos moles e tecido ósseo. A baixa densidade mineral óssea para idade em pessoas com FC se apresenta como uma desordem multifatorial tendo como cofatores ao seu desenvolvimento o inadequado estado nutricional, má absorção de vitamina D, inatividade física, terapia com glicocorticoides e atraso na maturação puberal ou hipogonadismo precoce (STALVEY; CLINES, 2013). No nosso estudo os pacientes do sexo masculino eram mais velhos e possuíam a média de MLG maior em relação ao sexo feminino. Esse achado pode indicar uma característica importante na amostra, porque os homens possuem naturalmente mais massa magra que a mulheres (GROENEWEG et al, 2002).

Nosso estudo possui limitações metodológicas. Não é conhecido na amostra o *status* puberal, que em alguns pacientes pode influenciar o acúmulo ósseo (STALVEY; CLINES, 2013). O pequeno número amostral, mesmo que significativo, pode influenciar na força dos resultados. O caráter transversal não permite inferir relação de causalidade entre as variáveis.

4. CONCLUSÕES

Concluimos que, em pacientes de 5 a 20 anos de idade com fibrose cística, a idade e o IMC são fortes preditores da massa livre de gordura isoladamente e apresentam o poder de predição diminuído quando a vitamina D sérica está presente no modelo, sendo essa última um fraco preditor da MLG. Sugerimos elaboração de estudos de seguimento e com amostra maior para avaliar a relação causal entre esses marcadores.

5. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPS).

6. REFERÊNCIAS

- ALICANDRO, G.; BISOGNO, A.; BATTEZZATI, A. et al. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v. 13, n. 3, p. 328-334, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.001>.
- BRAVO, M. P. et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. **Nutr Hosp**, v. 35, n. 4, p. 789-795, 2018.
- CALELLA, P.; VALERIO, G.; BRODLIE, M. et al. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. **Nutrition**, v. 55-56, nov, p. 131-139, 2018.
- CORRIVEAU, S.; SYKES, J.; STEPHENSON, A. L. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. **Curr Opin Pulm Med**, v. 24, n. 6, p. 574-578, 2018.
- GROENEWEG, M.; TAN, S.; BOOT, A. M. et al. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: Conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. **J Cyst Fibros**, v. 1, p. 276-280, 2002. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00099-1
- HORTÊNCIO, T. D. R. et al. Fatores que afetam o crescimento e estado nutricional de pacientes com fibrose cística com idade inferior a 10 anos e que não foram submetidos à triagem neonatal, **Rev Paul Pediatr**, v. 33, n. 1, p. 3-11, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.004>.
- KEREM, B.; ROMMENS, J. M.; BUCHANAN, J. A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, 1989. DOI: 10.1126/science.2570460.
- KING, S. J.; NYULASI, I. B.; STRAUSS, B. J. G. et al. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index, **Nutrition**, v. 26, n 7-8, p. 753-759, 2010. DOI: 10.1016/j.nut.2009.06.026.
- LU, J.; SHIN, Y.; YEN, MS. et al. Bone Mass and Patterns of Change in Total Bone Mineral Density and Bone Mineral Contents From Childhood Into Young Adulthood. **J Clin Densitom**, v. 19, p. 180-191, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.08.001>.
- ONIS, M.; et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization, **World Health Organization**, v.85, n. 9, p. 660-667, 2007.
- PAPALEXOPOULOU, N.; DASSIOS, T. G.; LUNT, A. et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. **Respir Med**, v. 142, p. 60-65, 2018.
- NAGUIB, M.; KOURA, H.; MAHMOUD, M. et al. Bone mineral density and its contributing factors in Egyptian children with cystic fibrosis. **Egypt J Bronchol**, v. 10, n. 2, p. 197-205, 2016.
- SEXAUER, W. P.; HADEH, A.; OHMAN-STRICKLAND, P. A. et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v. 14, n. 4, p. 497-506, 2015.
- STALVEY, M. S.; CLINES, G. A. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 20, n. 547-552, 2013.
- TURCK, D.; BRAEGGER, C. P.; COLOMBO, C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clin Nutr**, v.35, n.3, p. 557-7, 2016.
- WHO. World Health Organization. **Physical status**: The use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series No. 854. World Health Organization. Geneva: WHO, 1995.