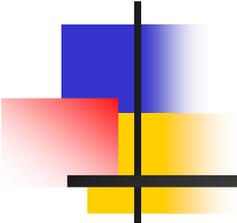


FBC0417 - Fisiopatologia III



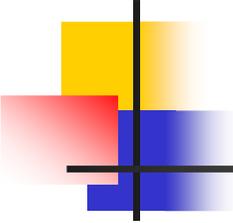
Osteoporose

Disciplina de Fisiopatologia III
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

27-09-07

Prof. Mario H. Hirata

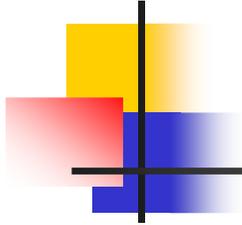
FCF-USP



Objetivos da aula

- Discutir a função óssea
- regulação do metabolismo ósseo
- Diagnóstico laboratorial da disfunção óssea
- Doenças ligadas a disfunção óssea

Função óssea



Estrutura e função

Estrutura do osso

Massa óssea

Função óssea

Marcadores de turnover osseo

Estrutura ossea

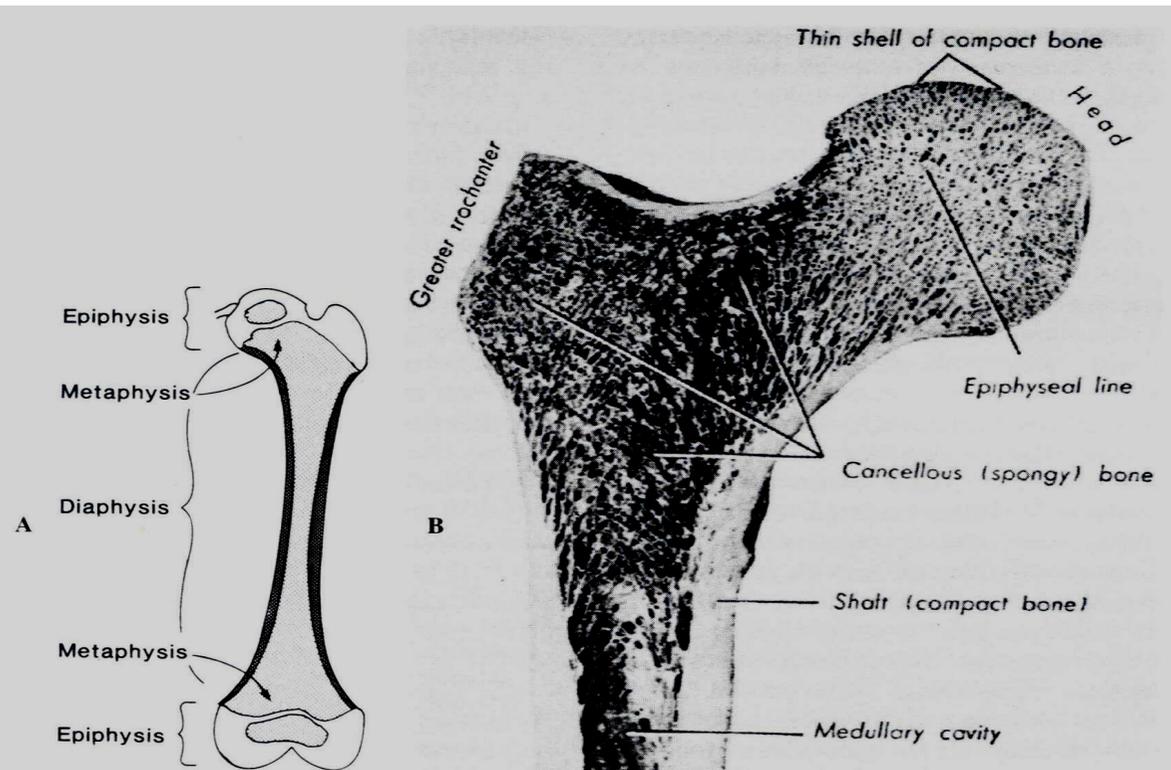
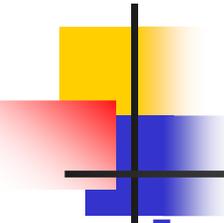
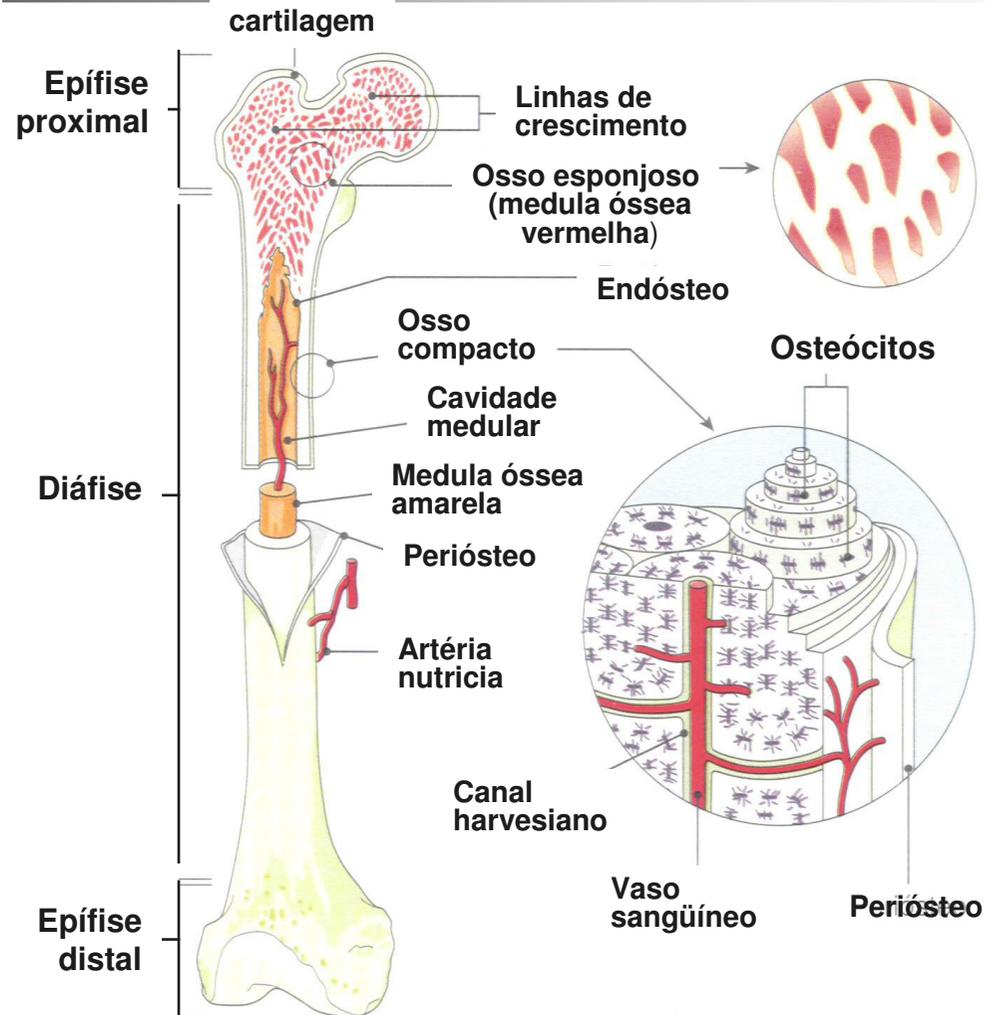


Fig. 28-1 **A**, Parts of a long bone. **B**, Long bone in cross section: notice predominance of trabecular, cancellous bone in diaphysis. (From Copenhagen WM, Kelly DE, Wood RL, editors: *Bailey's textbook of histology*, ed 17, Baltimore, 1978, Williams & Wilkins.)

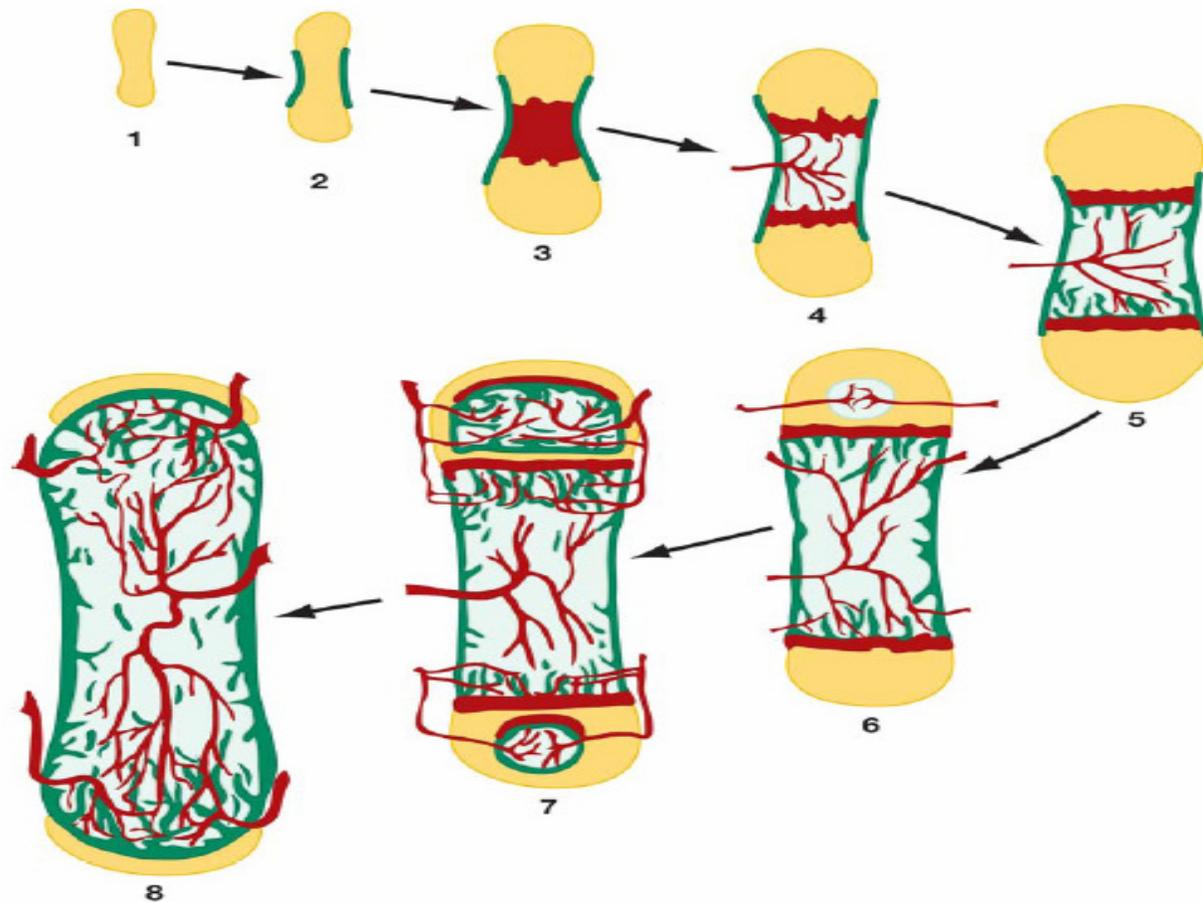
Estrutura e Função Óssea

- 
- **Estrutura do osso**
 - **Diafise- corpo dos ossos**
 - **Epífise - extremos dos ossos**
 - **Metafise- área que converge da diáfise para a epífise**
 - **Osso trabecular: Homeostase mineral**
 - **Osso cortical: sustentação estrutural**
 - **Células ósseas**
 - **Osteoclástos:localizam as enzimas desmineralizante**
 - **Osteoblastos:trabecular, osso cortical**
 - **Osteócitos:osso mais maduro, matriz óssea)**
 - **Marcadores: prolina e hidroxiprolina**

Estrutura e função dos ossos



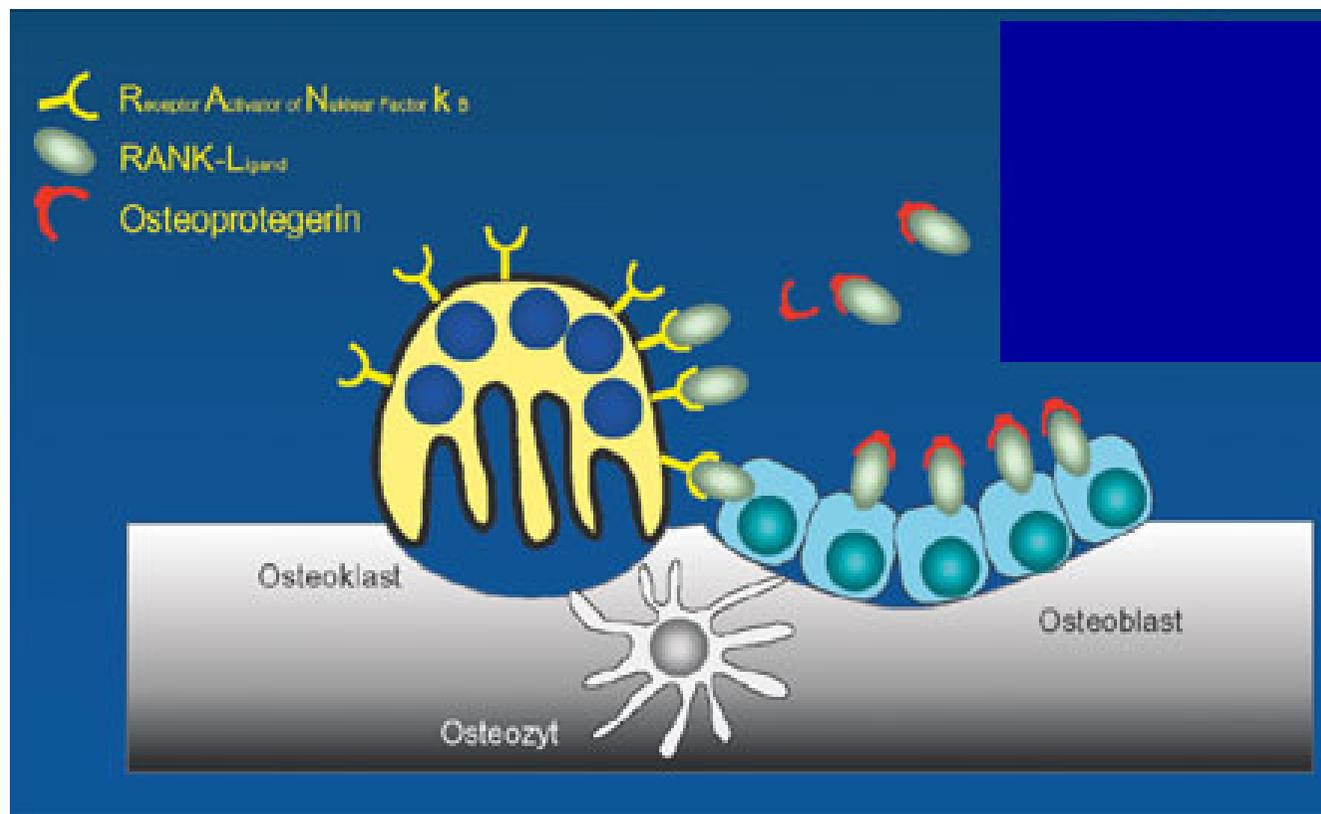
Gênese do osso



Metabolismo Ósseo

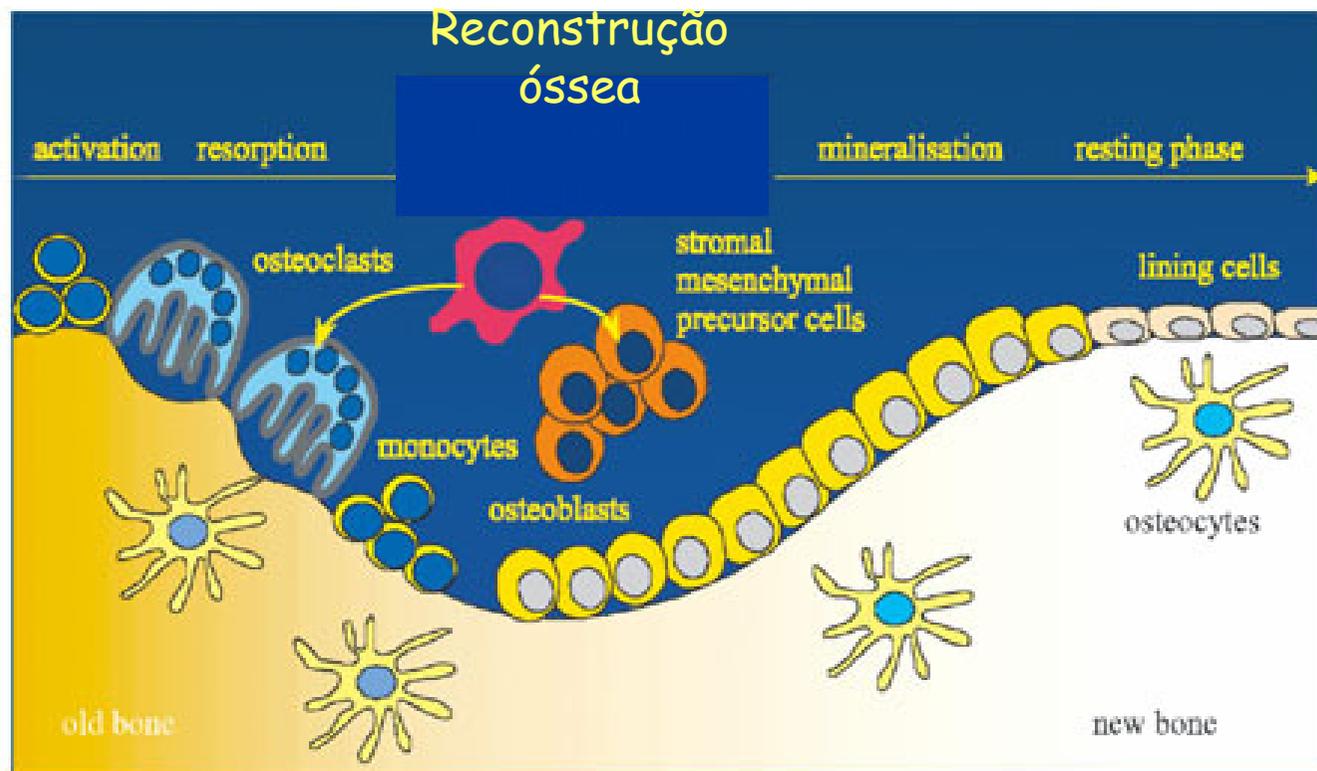
(WADA *et al*, 2005)

Fatores envolvidos na indução da osteoclastogênese



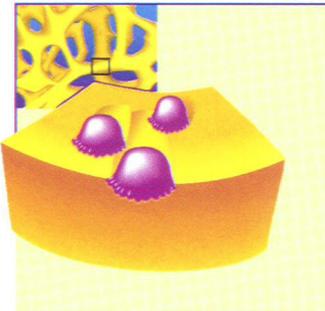
Metabolismo Ósseo

OSTEOBLASTOS X OSTEOCLASTOS

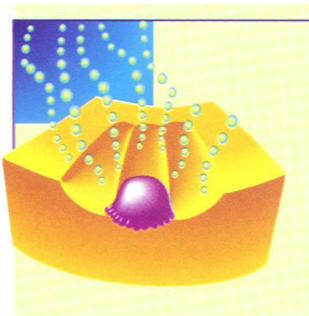


Fonte: www.gyne.de/index.php?id=150

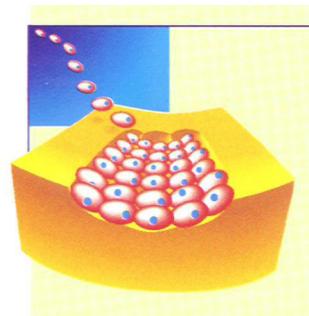
Remodelagem óssea



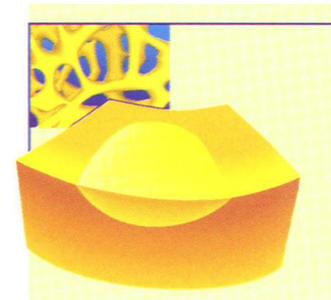
Reabsorção óssea
Ação de osteoclastos na matriz mineralizada do osso



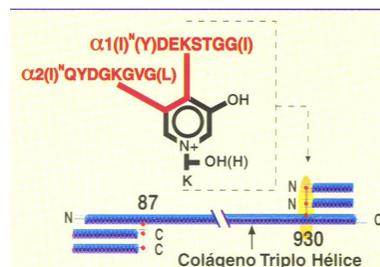
Reabsorção óssea
Atividade osteoclástica
Liberação do N-telopectídeo do colágeno tipo 1



Formação óssea
ação de osteoblastos

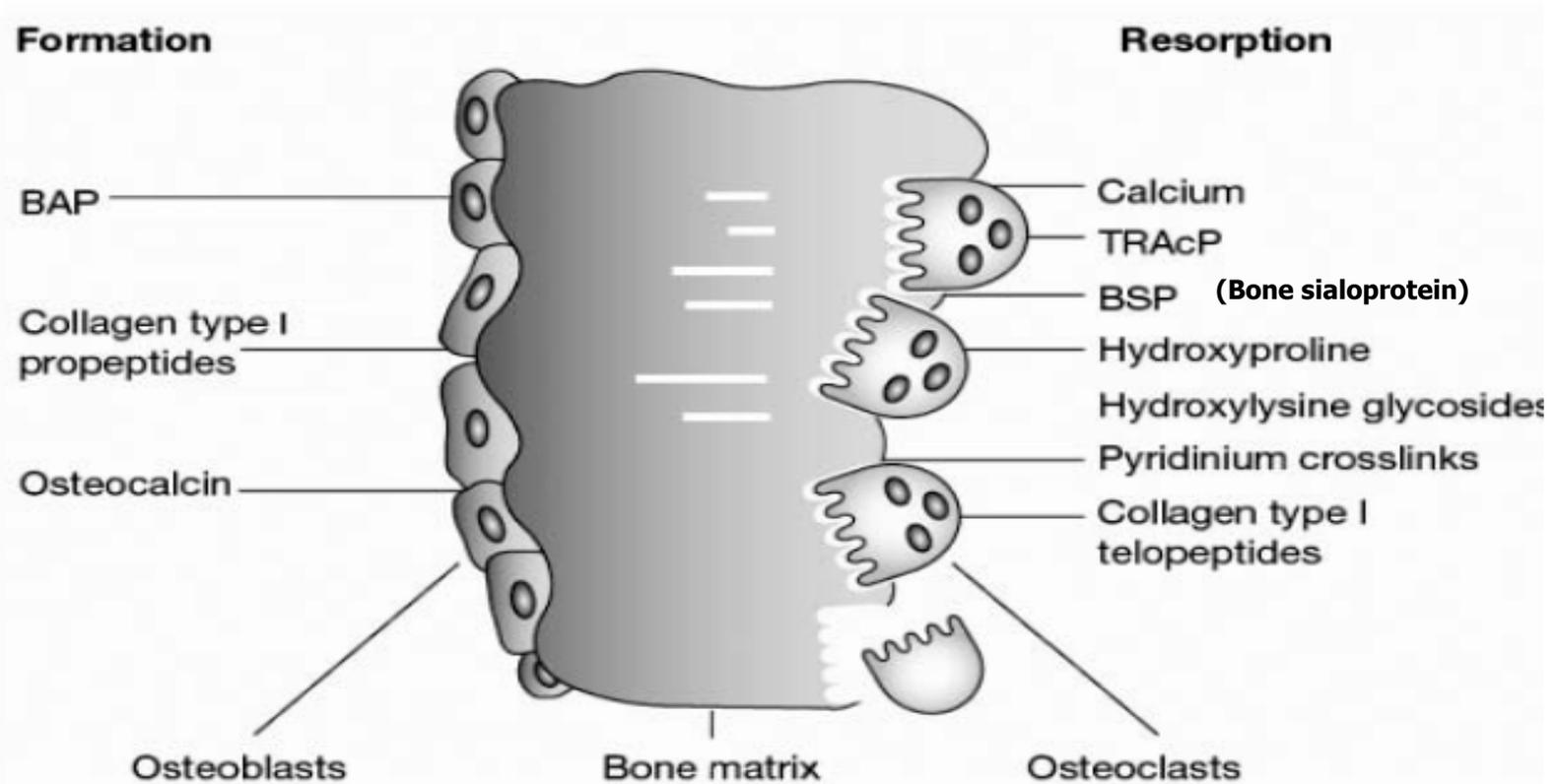


Osso mineralizado

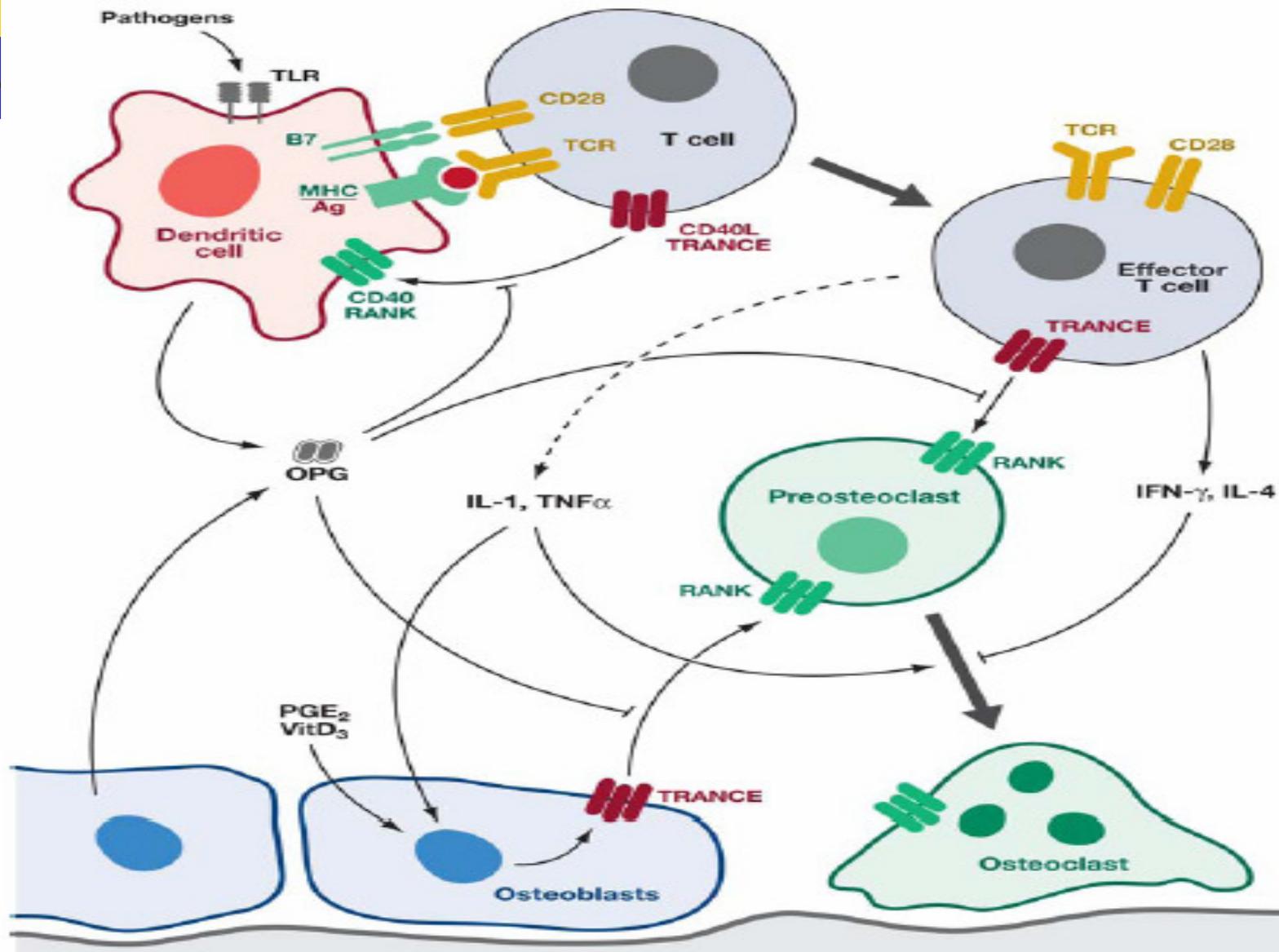


Marcador de remodelação óssea

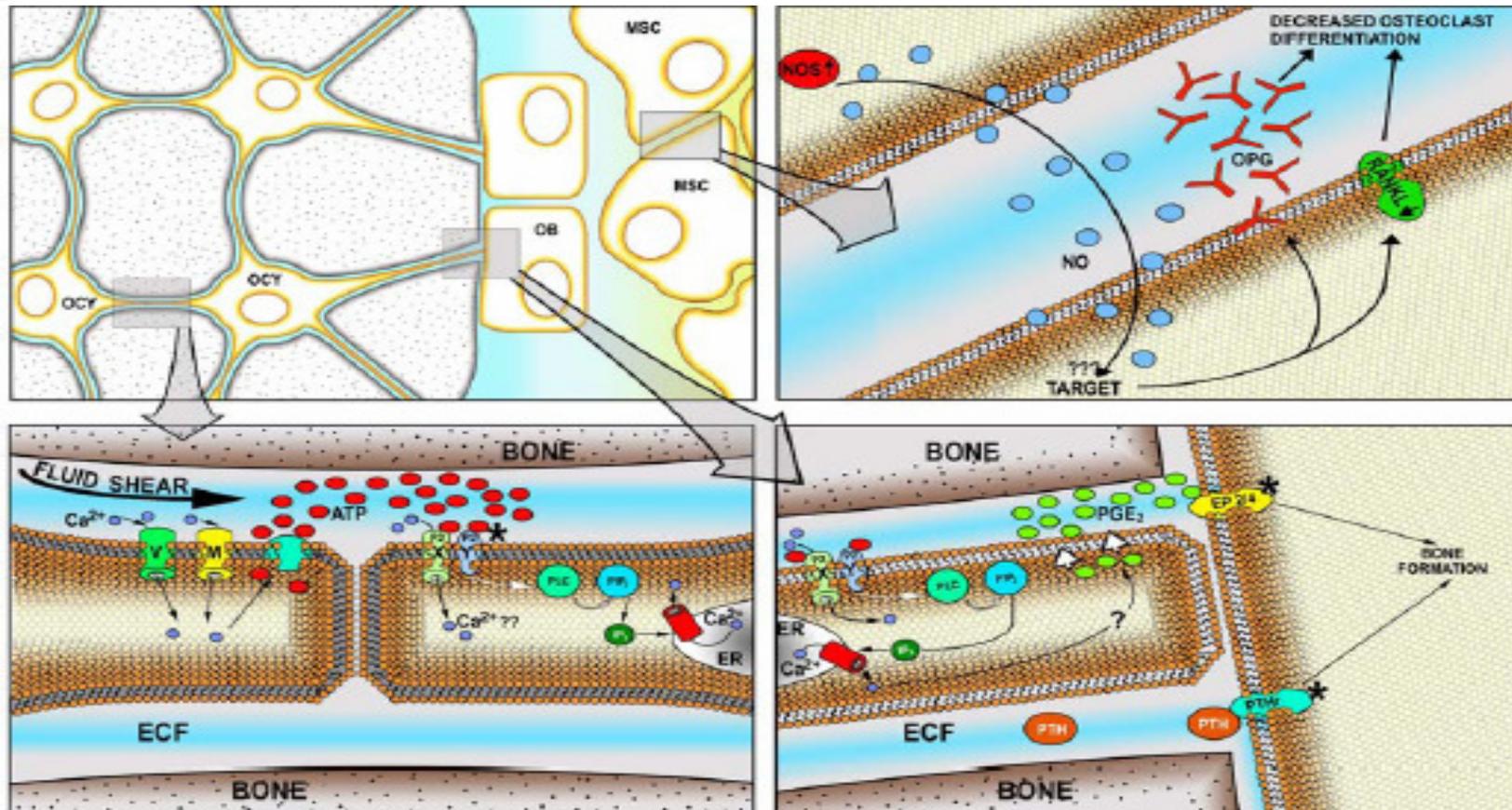
Formação e reabsorção óssea

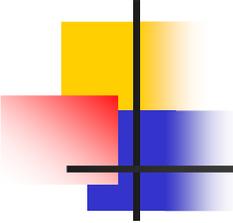


Sistema Imune e metabolismo ósseo



Ação da atividade física no metabolismo ósseo





Fisiologia e bioquímica

- **Ação Hormonal**
- **Metabolismo mineral**
 - **Cálcio**
 - **Fósforo**
 - **Magnésio**

Regulação do metabolismo ósseo

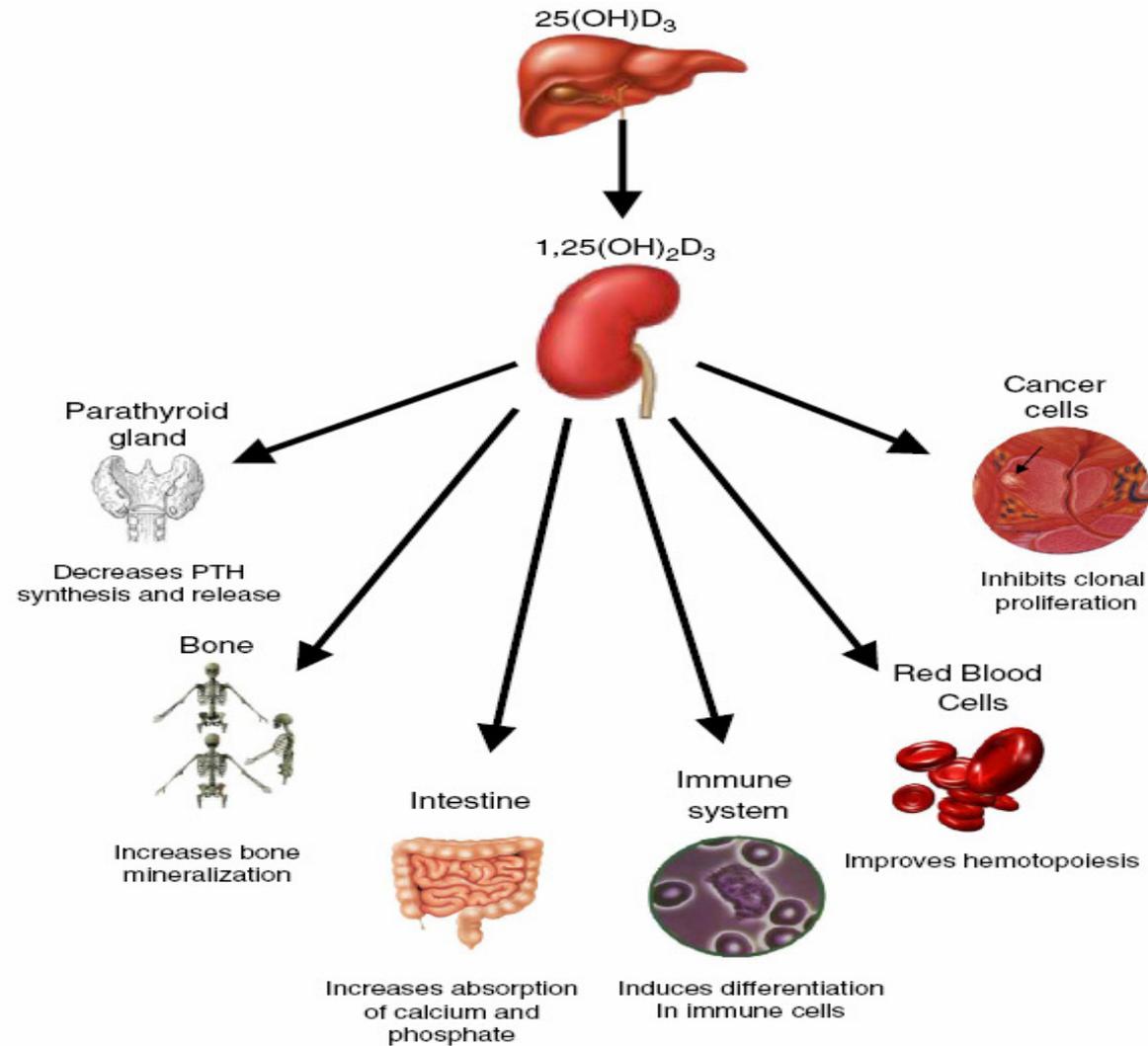
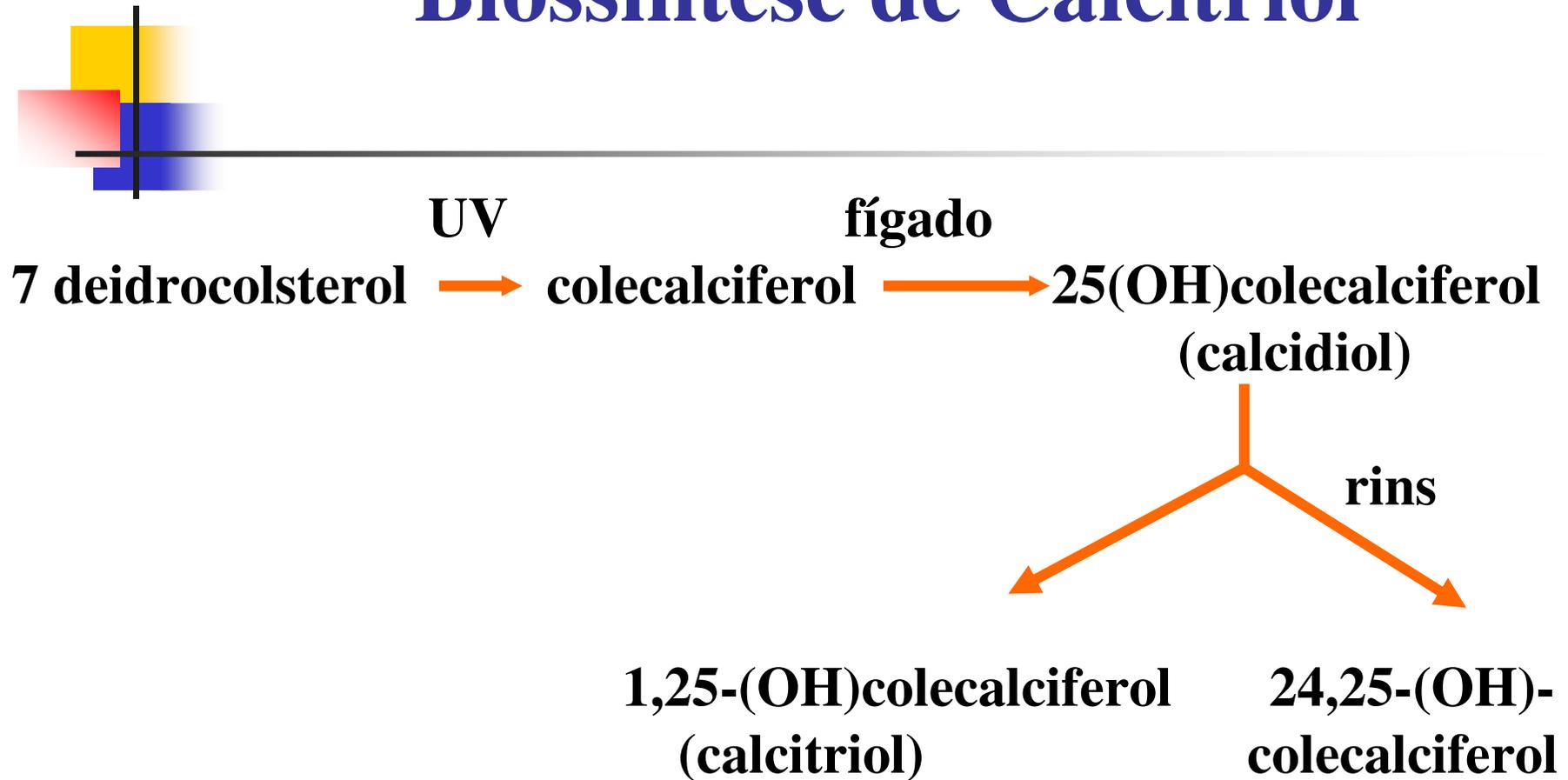
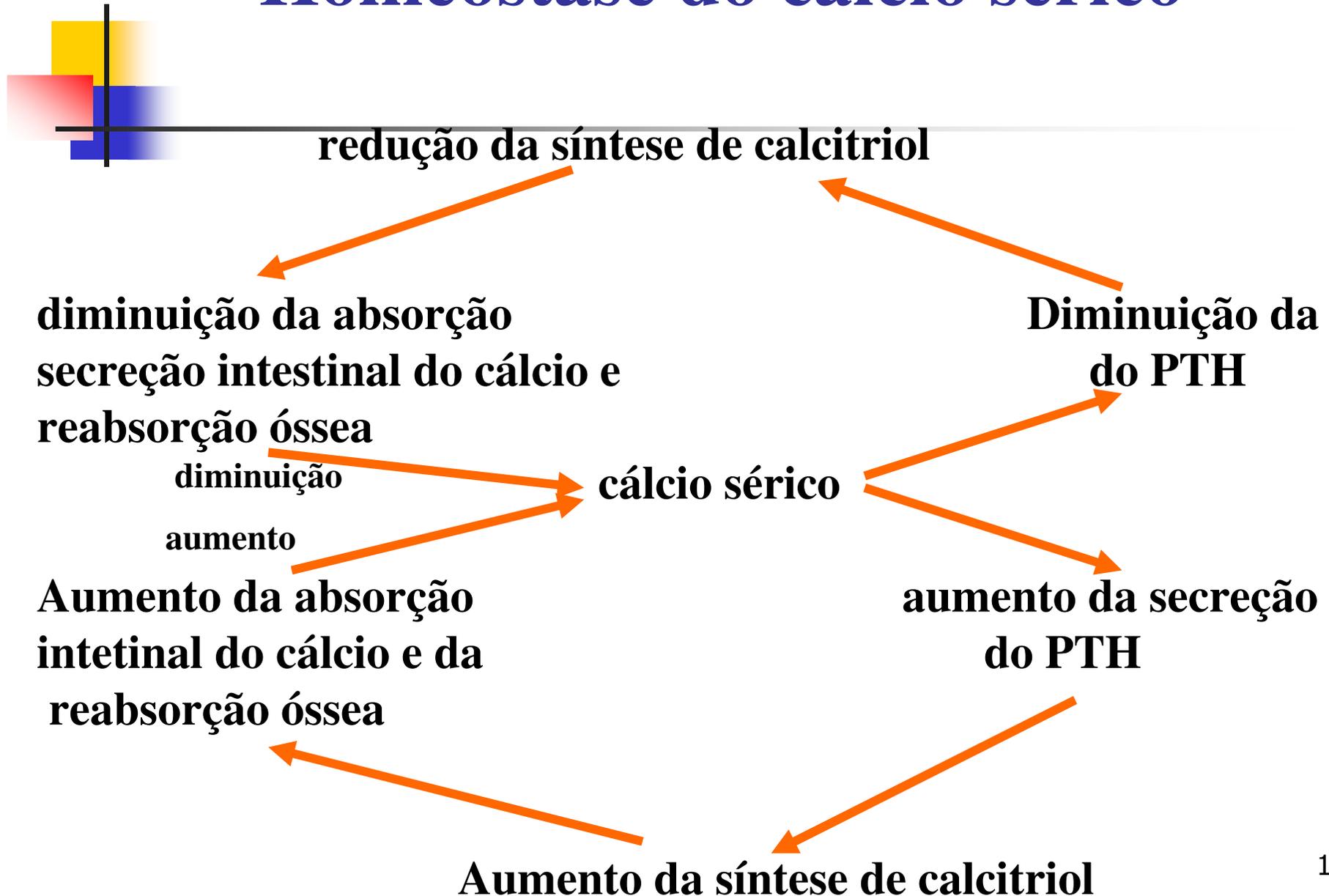


Fig. 1. Effects of vitamin D on target cells.

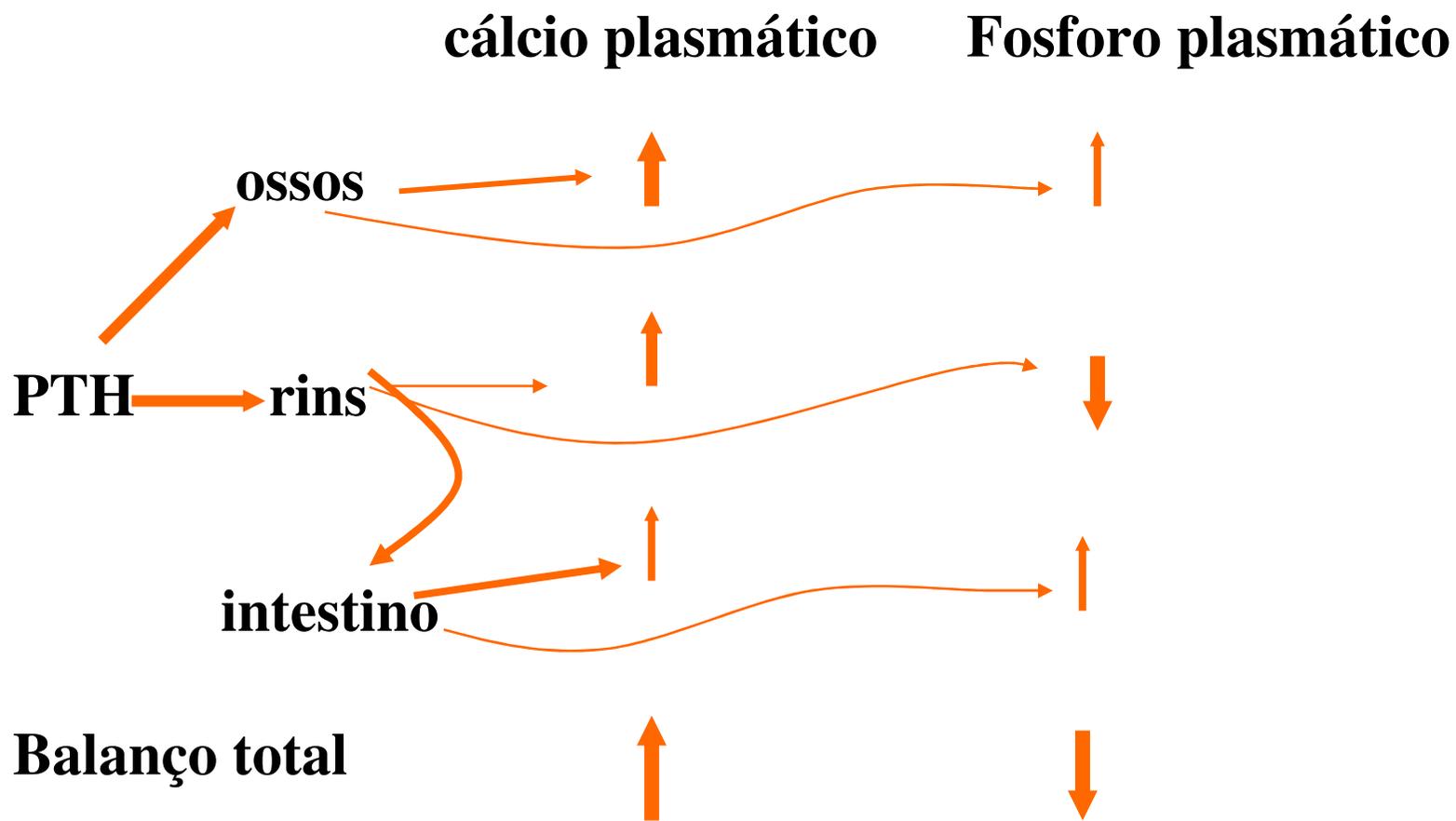
Biossíntese de Calcitriol



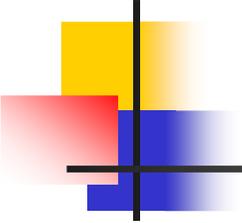
Homeostase do cálcio sérico



Ação do Hormônio da Paratireóide

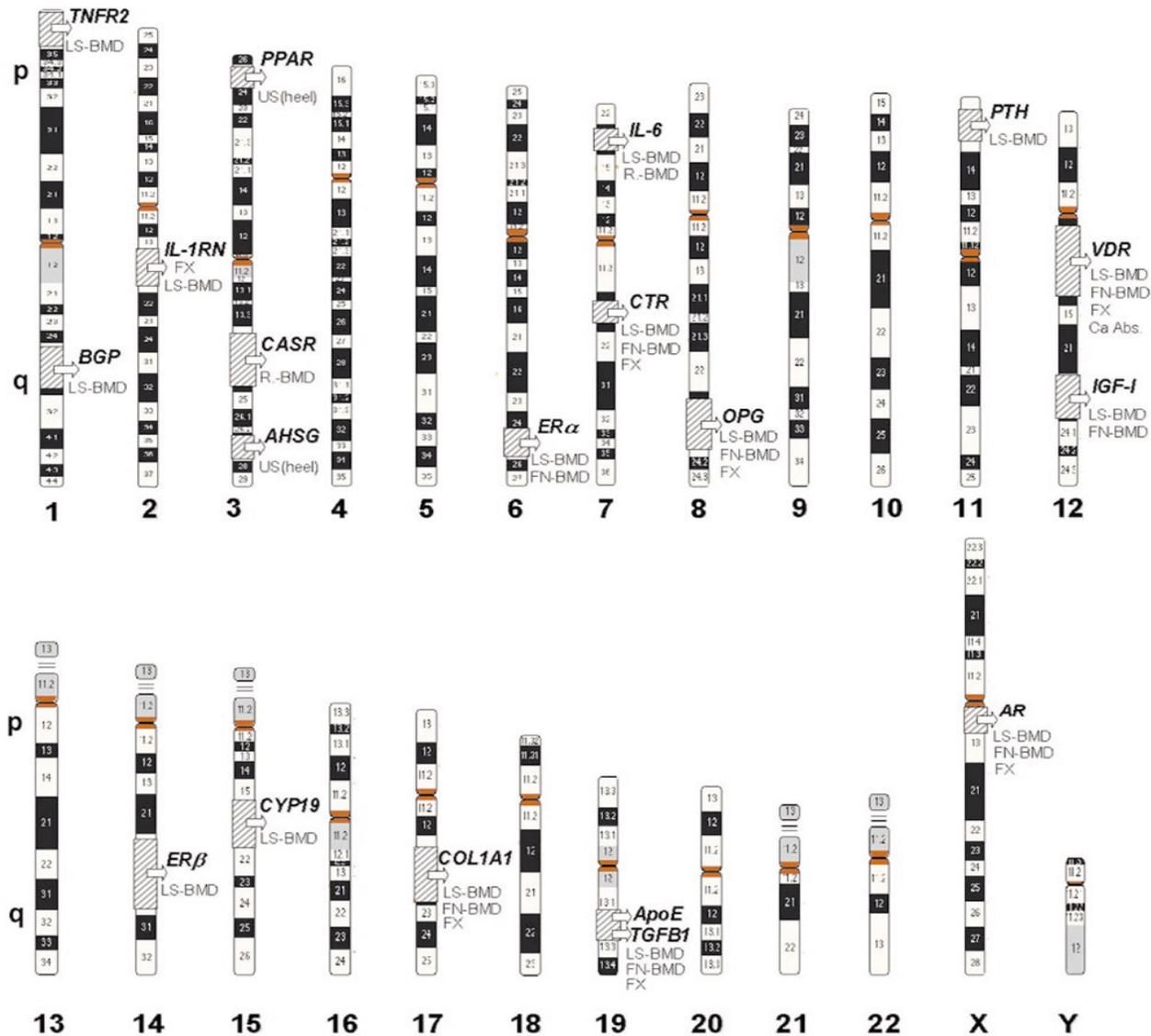
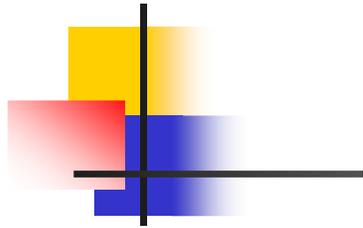


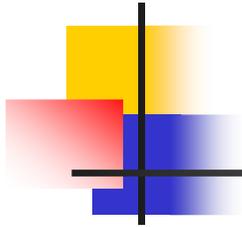
Doenças Ósseas



- **Fisiopatologia**
- **Osteoporose**
- **Osteomalacia**
- **Osteíte Fibrosa**
- **Doença de Paget**
- **Doença óssea hereditária**

Genes relacionados com metabolismo ósseo





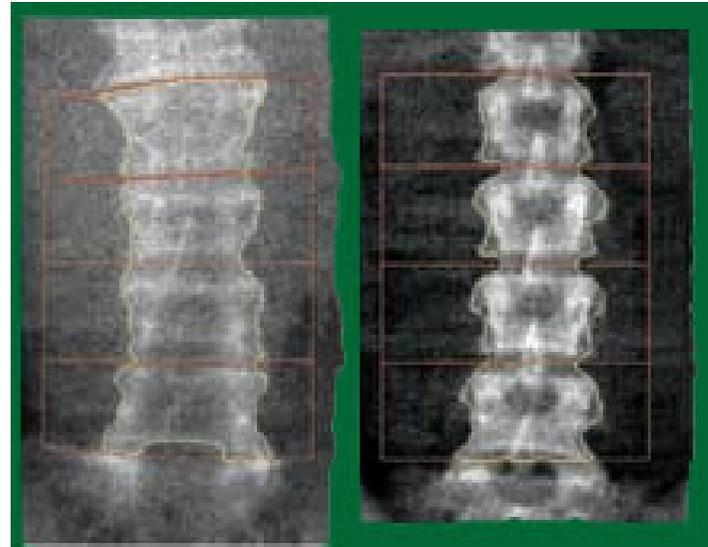
Imagens



osteoporose



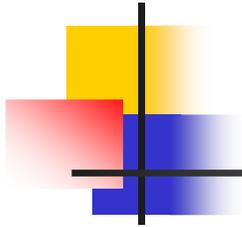
normal



osteoporose

normal

Hipótese da Osteoporose pós-menopausa



Deficiência de Estrógenos



**Reabsorção de osso com liberação
cálcio e fósforo**



Decréscimo de Hormônio da Paratireoide



Decréscimo de 1-hidroxiilação do calcidiol



Decréscimo do calcitriol



decréscimo da absorção de cálcio

Definição de osteoporose por densitometria ossea

Table 2 World Health Organization (WHO) definition of osteoporosis

Diagnostic Category	T-score	Bone Mineral Density
Normal	>-1	Within 1 SD of a young normal adult
Low bone mass	-1 to -2.5	Between 1 and 2.5 SD below that of a young normal adult
Osteoporosis	<-2.5	>2.5 SD below that of a young normal adult
Severe osteoporosis	<-2.5 and ≥ 1 fragility fracture	>2.5 SD below that of a young normal adult

Adapted from WHO Technical Report Series.¹⁰

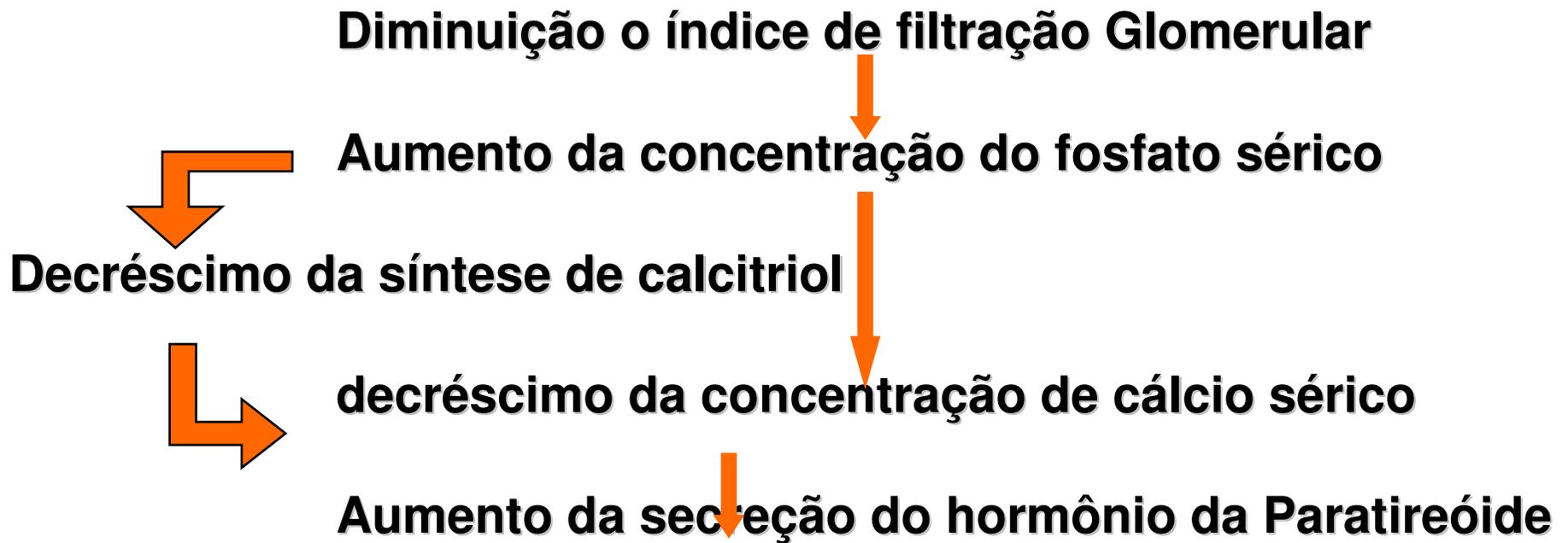
Fatores de risco para fraturas por osteoporose

Table 1 Risk factors for osteoporotic fractures in women

- Age
- Premature menopause
- Primary amenorrhea or amenorrhea associated with low estrogen
- Asian or white ethnic origin
- Previous fragility fracture
- Low bone mineral density
- Glucocorticoid therapy
- High bone turnover
- Family history of hip fracture
- Poor visual acuity
- Low body weight
- Neuromuscular disorders
- Cigarette smoking
- Excessive alcohol consumption
- Long-term immobilization
- Low dietary calcium intake
- Vitamin D deficiency

Adapted with permission from *Lancet*.⁹

Hiperparatieroidismo Secundário na falha renal: Teoria do Fosfato



Hiperparatireoidismo secundário na falha renal: teoria da Vit. D

Doença no parênquima renal



Decréscimo da Síntese de calcitriol



Decréscimo intestinal da Absorção de Cálcio e Resistência esquelética ao PTH



Aumento do PTH



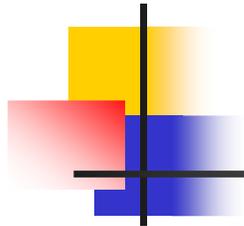
Decréscimo na concentração de cálcio com aumento de fosfato sérico

Marcadores de renovação óssea

Table 1. Markers of bone turnover.

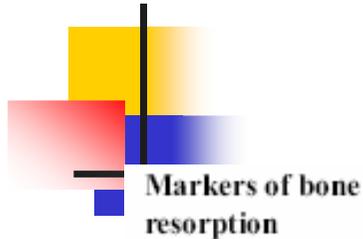
Marker	Tissue of Origin	Specimen	Analytical Method	Remarks
Markers of bone formation				
Bone-specific alkaline phosphatase (BAP, bone ALP)	Bone	Serum	Electrophoresis, Precipitation, IRMA, EIA	Specific product of osteoblasts. Some assays show up to 20% cross-reactivity with the liver isoenzyme (LAP)
Osteocalcin (OC)	Bone, platelets	Serum	RIA, IRMA, ELISA	Specific product of osteoblasts; many immunoreactive forms in blood; some may be derived from bone resorption.
C-terminal propeptide of type I procollagen (PICP)	Bone, soft tissue, skin	Serum	RIA, ELISA	Specific product of proliferating osteoblasts and fibroblasts.
N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP)	Bone, soft tissue, skin	Serum	RIA, ELISA	Specific product of proliferating osteoblast and fibroblasts; partly incorporated into bone extracellular matrix.

Marcadores de reabsorção óssea



Pyridinoline (PYD)	Bone, cartilage, tendon, blood vessels	Urine Serum	HPLC ELISA	Collagens, with highest concentrations in cartilage and bone; absent from skin; present in mature collagen only.
Deoxypyridinoline (DPD)	Bone, Dentin	Urine Serum	HPLC ELISA	Collagens, with highest concentration in bone; absent from cartilage or skin; present in mature collagen only.
Carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP, CTX-MMP)	Bone, Skin	Serum	RIA	Collagen type I, with highest contribution probably from bone; may be derived from newly synthesised collagen.
Carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX-I)	All tissues containing type I collagen	Urine (α- / β) Serum (β only)	ELISA RIA	Collagen type I, with highest contribution probably from bone. Isomerisation of aspartyl to β-aspartyl occurs with ageing of collagen molecule.
Aminoterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (NTX-I)	All tissues containing type I collagen	Urine Serum	ELISA CLIA RIA	Collagen type I, with highest contribution from bone.
Collagen I alpha 1 helicoidal peptide (HELP)	All tissues containing type I collagen	Urine	ELISA	Degradation fragment derived from the helical part of type I collagen (alpha-1 chain, AA 620-633). Correlates highly with other markers of collagen degradation, no specific advantage or difference in regards to clinical outcomes.

Marcadores de reabsorção óssea



Collagen-related markers

Hydroxyproline, total and dialysable (Hyp)

Bone, cartilage, soft tissue, skin

Urine

Colorimetry
HPLC

Present in all fibrillar collagens and partly collagenous proteins, including C1q and elastin. Present in newly synthesised and mature collagen, i.e. both collagen synthesis and tissue breakdown contribute to urinary hydroxyproline.

Hydroxylysine-glycosides

Bone, soft tissue, skin, serum complement

Urine (serum)

HPLC
ELISA

Hydroxylysine in collagen is glycosylated to varying degrees, depending on tissue type. Glycosylgalactosyl-OHLys in high proportion in collagens of soft tissues, and C1q; Galactosyl-OHLys in high proportion in skeletal collagens.

Enzimas osteoclásticas

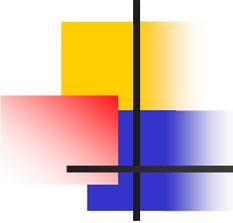
Osteoclast Enzymes

Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAcP)	Bone Blood	Plasma Serum	Colorimetry RIA ELISA	Six isoenzymes found in human tissues (osteoclasts, platelets, erythrocytes). Band 5b predominant in bone (osteoclasts).
Cathepsins (e.g. K, L)	K: Primarily in osteoclasts L: Macrophage, Osteoclasts	Plasma, Serum	ELISA	Cathepsin K, a cysteine protease, plays an essential role in osteoclast-mediated bone matrix degradation by cleaving helical and telopeptide regions of collagen type I. Cathepsin K and L cleave the loop domain of TRAP and activate the latent enzyme. Cathepsin L has a similar function in macrophages. Tests for measurement of Cathepsins in blood are presently under evaluation.

Proteínas não colágeno

Non-Collagenous Proteins

Bone Sialoprotein (BSP)	Bone, Dentin, hypertrophic cartilage	Serum	RIA ELISA	Acidic, phosphorylated glycoprotein, synthesised by osteoblasts and osteoclastic-like cells, laid down in bone extracellular matrix. Appears to be associated with osteoclast function.
Osteocalcin fragments (ufOC, U-Mid-OC, U-LongOC)	Bone	Urine	ELISA	Certain age-modified OC fragments are released during osteoclastic bone resorption and may be considered an index of bone resorption.



Cálcio, Fósforo e Magnésio

■ Cálcio

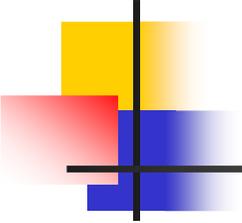
- 99% nos ossos e 1% nos tecidos moles e $<0,2$ nos fluidos extracelular
- 50% forma livre, 40% ligado a proteína e 10% complexado (HCO_3 , H_2PO_4 , HPO_4 , citrato e lactato)

■ Fósforo

- 85% nos ossos e 15% nos tecidos moles e $<0,1$ nos fluidos extracelular
- 55% livre, 10% ligado a proteína e 35% complexado(hidroxiapatita)

■ Magnésio

- 55 nos ossos, 45 nos tecidos moles, 1% nos fluidos extracelular
- 30% livre, 30% ligado as proteínas e 15% complexados



Hipercalcemia

Hiperparatireoidismo primário

Tirotoxicose

Doença de Addison

Tumores

Intoxicação com Vitamina A e D

Sarcoïdoise

Hipercalcemia idiopática infantil

Imobilização

Necrose Subcutânea infantil

Diuréticos tiazídicos

Síndrome do leite-alcáli

Hipercalcemia benigna familiar

Hipocalcemia

Vitamina D

Baixa exposição solar e síntese endógena

- Diminuição da captação intestinal (má absorção ou dieta deficiente)
- Alteração do metabolismo hepático da Vitamina D (doença hepática, terapia anticonvulsivante)
- Diminuição da síntese renal de Calcitriol (doença renal ou dependência de Vit. D)

Paratireoide

- Hipoparatiroidismo (primário ou secundário)
- Pseudohipoparatiroidismo

Calcitonina

- Infusão de calcitonina ou mitracina

Cálcio

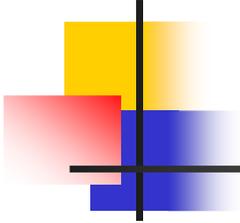
- Má absorção intestinal
- pancreatite aguda
- Infusão de agentes complexantes do cálcio
- closo diminuindo cálcio ionizado

Magnésio

- Deficiência de Magnésio

Fósforo

- Falha renal
- Infusão de Fosfato



Magnésio

HIPOMAGNÉSEMIA

Decrescimo de ingestão de Magnésio

**Esteatorréia
magnésio**

Síndrome de má absorção

Resecção do Intestino

Má absorção específica para o magnésio

Má nutrição proteica- calórica

Aumento da perda de Magnésio

Perda tubular renal

Dialise com baixo teor de magnésio

Hiperaldosteronismo

Hiperparatireoidismo

Diabetes Mellito

Alcoolismo

Terapia diurética

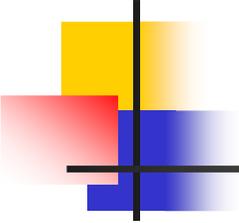
Terapia por aminoglicosídeo.

HIPERMAGNESEMIA

Terapia com sulfato de Magnésio

Antiácido e purgativos com

Falha renal



Doenças associadas com alteração de calcitonina

Excesso

Carcinoma medular da tireoide

Carcinoma broncogênico

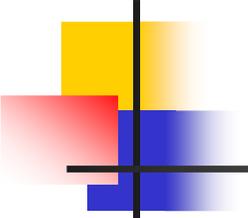
Síndrome de Zollinger-Ellison

Deficiência

agenese da tireoide

Tireoidectomia

Osteroporose



Fosfatase alcalina (ALP)

FONTES

- **Osteoblastos**
- **células do canalículo biliar**
- **Placenta**
- **Leucócitos**
- **Células do túbulo proximal renal**
- **Glândula mamária ativa**

ALTERAÇÃO

Aumento(sérico)

sarcoma osteoblastico

Osteomalácia

doença de Paget

Hiperparatireoidismo

Criança em fase de crescimento

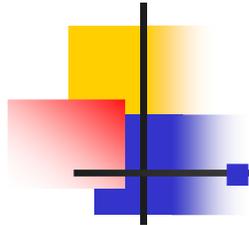
Redução

Hipofosfatasia

Acondroplastia

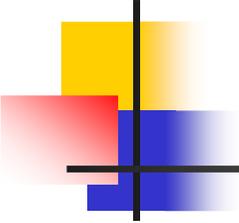
má nutrição

Hidroxirolina



Aumento urinário

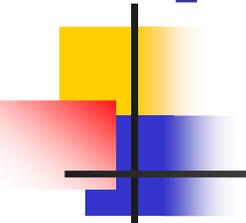
- Doença de Paget
 - Osteomalácia
 - Doença neoplásica óssea
 - Necrose asséptica óssea
 - Hipertireoidismo
 - Osteomielite
- Artrite reumática
 - Osteoporose
 - Acromegalia
 - Queimadura
 - Falha renal crônica



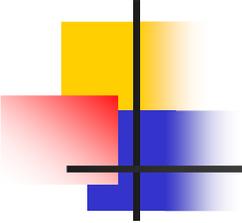
Osteocalcina

- **Aumento de osteocalcina**
 - **Doenças ósseas com aumento da atividade osteoblástica**
 - Doença de Paget
 - Osteomalácia
 - Osteíte fibrosa
 - Osteodistrofia renal
 - Hiperparatireoidismo
 - Tirotoxicoses
 - acromegalia
- **Correlaciona positivamente com histomorfometria**
- **Diminuição de PTH, hormônios da tireóide, ou GH está associada a diminuição de osteocalcina**
- **Altera com o ciclo circadiano (valor máximo as 16 horas)**

Peptídeos pre-colágenos



- C-terminal pré-peptídeo do colágeno tipo I
 - Constitui 90% da matrix orgânica do osso
 - Formado pelo precursor pre-colageno que sofre clivagem na formação da fibra do colágeno I e na circulação plasmática.
 - Métodos por RIA da porção N terminal
É um marcador ainda em avaliação



Piridinolina e deoxipiridinolina

- **Piridinolina**
 - Presente em alta concentração no colágeno e tecido conectivo duro
 - Excelente marcador da reabsorção óssea e degradação de cartilagem
- **Deoxipiridinolina**
 - Presente na dentina e em alguns ossos
 - Excelente marcador na osteoporose
- **Os métodos por RIA medem ambos e podem verificar a ligada e a livre**

Caso clínico

- **Homem de 56 anos com história clínica de doença renal por longo período. Admitido com fratura no punho.**
- **Dados bioquímicos; cálcio 7,9mg/dL(8,7-10,2 mg/dL)**
Fósforo:6.0 mg/dl(2,7 a 4,5 mg/dl)
Creatinina 4,0mg/dl(0,6 a 1,2 mg/dl)
Nitrogênio Ureico 48mg/dl(10 a 20mg dl)
ALP 130 U/L(30-90 u/L)
PTH 2,0 ng/ml (0,29 – 0,85 ng/ml)

Pergunta-se: em que condições o valor de cálcio diminui e o PTH aumenta?

Qual o problema na interpretação pode ocorrer neste tipo de paciente?

Qual é a causa do aumento de PTH

Como se justifica o aumento de ALP?

Se está ocorrendo problema ósseo, qual é a outra condição que isso ocorre?