



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de revisão

# Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóide



Mattia Bellan<sup>a,\*</sup>, Mario Pirisi<sup>a,b</sup> e Pier Paolo Sainaghi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Clínica Médica e Reumatologia, AOU Maggiore della Carità, Novara, Itália

<sup>b</sup> Centro de Pesquisa Interdisciplinar de Doenças Autoimunes (Ircad), Departamento de Medicina Translacional, Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara, Itália

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 25 de fevereiro de 2014

Aceito em 6 de outubro de 2014

On-line em 25 de novembro de 2014

#### Palavras chave:

Colecalciferol

Hormônio paratireóide

Osteoporose

Artrite reumatoide

### R E S U M O

A osteoporose é uma característica extra-articular bem estabelecida da artrite reumatoide (AR). A inflamação sistêmica parece ser essencial para causar uma alteração em múltiplos sistemas homeostáticos implicados na saúde óssea, como as vias RANK/RANKL/osteoprotegerina e Wnt/ $\beta$  catenina; vários outros fatores causais têm sido implicados, como o uso crônico de corticosteroides. Como a vitamina D exerce funções imunorreguladoras importantes, tem-se afirmado que o desarranjo do sistema vitamina D/hormônio paratireóide (HPT), um determinante bem conhecido da saúde óssea, pode desempenhar um papel patogênico na autoimunidade; estudos com animais e dados clínicos apoiam essa hipótese. Além disso, os pacientes com AR parecem ser relativamente refratários à supressão de HPT induzida pela vitamina D. Portanto, a ligação entre a AR e a osteoporose pode ser em parte causada por alterações no sistema vitamina D/HPT. Uma melhor compreensão da fisiopatologia desse sistema pode ser crucial para prevenir e curar a osteoporose em pacientes com doenças inflamatórias/autoimunes. A maior evidência da correlação clínica de cooperação e interdependência entre a vitamina D e o HPT é que a correção da deficiência de vitamina D, pelo menos nas doenças autoimunes, deve ser orientada para a supressão do HPT.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system

#### A B S T R A C T

Osteoporosis is a well-established extra-articular feature of Rheumatoid Arthritis (RA). Systemic inflammation seems to play a crucial role in causing an alteration of multiple homeostatic systems implied in bone health, such as the RANK/RANKL/Osteoprotegerin and Wnt/ $\beta$  catenin pathways; several other causal factors have been called into question, including the chronic use of corticosteroids. Since vitamin D exerts important immune-regulatory roles, it has been claimed that derangement of the vitamin D/parathyroid hormone (PTH)

#### Keywords:

Cholecalciferol

Parathyroid hormone

Osteoporosis

Rheumatoid Arthritis

\* Autor para correspondência.

E-mail: [bellanmattia@yahoo.it](mailto:bellanmattia@yahoo.it) (M. Bellan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

system, a well-known determinant of bone health, may play a pathogenic role in autoimmunity; animal models and clinical data support this hypothesis. Furthermore, RA patients seem to be relatively refractory to vitamin D-induced PTH suppression. Therefore, the link between RA and osteoporosis might in part be due to alterations in the vitamin D/PTH system. A better understanding of the pathophysiology of this system may be crucial to prevent and cure osteoporosis in patients with inflammatory/autoimmune diseases. A major clinical correlate of the strict cooperation and interdependence between vitamin D and PTH is that correction of the vitamin D deficiency, at least in autoimmune diseases, should be targeted to PTH suppression.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A osteoporose é uma complicação frequente de doenças inflamatórias autoimunes, como a artrite reumatoide (AR), a espondilite anquilosante (EA), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a esclerose múltipla (EM).<sup>1</sup> As razões pelas quais a osteoporose ocorre nessas doenças são múltiplas e não completamente esclarecidas. Tem-se afirmado que a falha em vários sistemas de regulação óssea é responsável por essa complicação nas doenças inflamatórias sistêmicas, embora essa questão permaneça parcialmente sem resposta.

O sistema vitamina D/HPT é um determinante bem conhecido da saúde óssea na população em geral. Recentemente, descreveu-se uma insuficiência no metabolismo da vitamina D em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias,<sup>2</sup> embora sua relação com a patogênese das doenças autoimunes e as consequências sobre a saúde óssea não sejam completamente compreendidas. Neste artigo, revisa-se o papel do sistema vitamina D/HPT na patogênese da osteoporose nas doenças autoimunes e, em particular, na AR.

Para a feita desta revisão, pesquisou-se no PubMed (acesado em 1 de julho de 2013) e limitou-se a busca a artigos publicados em inglês até 30 de junho de 2013, com as seguintes palavras-chave: «(sistema vitamina D HPT) OU (vitamina D artrite reumatoide) OU (artrite reumatoide hiperparatireoidismo secundário) OU (artrite reumatoide hipovitaminose D)». Foram encontrados 856 artigos. Oitocentos trabalhos foram excluídos pelas seguintes razões: a) abordagem de temas não relevantes a esta revisão, b) cartas, relatos de casos, c) tamanho pequeno da amostra, d) texto completo dos artigos não obtível ou uma combinação das razões anteriores. Foram revisados todos os trabalhos restantes, além de outros artigos relevantes identificados a partir das referências dos artigos selecionados ou por meio do conhecimento pessoal dos autores.

### Osteoporose e doenças inflamatórias autoimunes

A osteoporose é uma condição clínica caracterizada por um alto risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, decorrentes da redução da densidade mineral óssea (DMO). Além disso, representa uma característica extra-articular bem estabelecida da AR.<sup>3</sup>

Sabe-se que os pacientes com AR apresentam um maior risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.<sup>4,5</sup> No que diz

respeito aos valores de referência da população, as pacientes do sexo feminino com AR apresentam uma menor DMO no quadril e na coluna vertebral; o risco de osteoporose parece ser maior entre pacientes idosos, aquelas na pós-menopausa, indivíduos com fator reumatoide positivo, tratados com corticosteroides, com maior duração da doença e maior incapacidade.<sup>6</sup> Recentemente,<sup>7</sup> em uma coorte prospectiva com 102 pacientes com AR seguidos por cinco anos, a incidência anual de fraturas vertebrais foi de 3,7/100 pacientes/ano, maior do que na população em geral, de acordo com outros estudos prospectivos.<sup>8,9</sup> A incidência anual de fraturas não vertebrais também foi maior. Esses dados foram confirmados por outros estudos,<sup>10</sup> nos quais o risco de todas as fraturas em pacientes com AR foi 1,5 vez maior do que nos controles saudáveis.

No entanto, o aumento do risco de osteoporose não está limitado a pacientes com AR. É também relatado em outras doenças autoimunes, como na EM, na EA e no LES.<sup>1</sup> As razões pelas quais os pacientes com doenças autoimunes inflamatórias têm maior propensão a desenvolver osteoporose são complexas. A inflamação sistêmica parece desempenhar um papel central. O ativador do receptor do fator nuclear kappa B (RANK) é um receptor nuclear expresso por precursores de osteoclastos e osteoclastos maduros, que medeia a osteoclastogênese depois de se ligar ao seu ligando, o RANKL.<sup>11</sup> Em pacientes com AR, a hiperexpressão de diversas citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , interleucina [IL]-1, IL-6 e IL-17) favorece a ativação, diferenciação e proliferação de osteoclastos induzida pelo RANKL.<sup>12,13</sup> Esse sistema é ainda regulado por uma osteoprotegerina (OPG), um receptor chamariz expresso pelos osteoblastos que compete com o RANK pela ligação ao RANKL; assim, a OPG é um inibidor da ativação de osteoclastos *in vitro* e *in vivo*.<sup>14</sup>

Além disso, o TNF- $\alpha$  também pode induzir os osteócitos a sintetizar esclerostina e Dkk-1,<sup>15</sup> dois inibidores da via Wnt/ $\beta$  catenina, um sistema fundamental para a diferenciação osteoblástica.<sup>16,17</sup>

Um estudo recente com pacientes com AR encontrou uma relação osteoprotegerina/RANKL cinco vezes menor do que a observada em controles saudáveis, com uma correlação inversa entre a osteoprotegerina circulante e o escore de atividade da doença DAS28 e uma correlação positiva entre o RANKL e a proteína C reativa. Além disso, os níveis de Dkk-1 e esclerostina eram maiores nos pacientes com AR do que nos controles saudáveis. Após dois meses de tratamento com tocilizumabe (um anticorpo humanizado antirreceptor de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3327029>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3327029>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)